Deutscher Bundestag **Drucksache 16/12000**

16. Wahlperiode 17. 02. 2009

Bericht

des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung

Technikfolgenabschätzung (TA)

Zukunftsreport

Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Vorwort des Ausschusses		5
Zusammenfassung		6
I.	**Einleitung**	18
II.	**Treiber, Visionen und Potenziale**	20
1.	Treiber medizinischer Bedarf	20
2.	Treiber in Wissenschaft und technologischer Entwicklung	22
3.	Treiber Patientenorientierung	23
4.	Visionen	24
5.	Potenziale	25
III.	**Wissenschaftlich-technische Entwicklungslinien in der individualisierten Medizin**	25
1.	Individuell angefertigte therapeutische Interventionen	25
1.1	Individuell mittels „Rapid Prototyping“ gefertigte Prothesen und Implantate	25
1.2	Individuell hergestellte Pharmazeutika und Nahrungskomponenten	26
1.3	Autologe Zelltherapien	27
1.4	Fazit	36
2.	Biomarkerbasierte individualisierte Medizin	37
2.1	Definition und Arten von Biomarkern	37
2.2	Technologieplattformen zur Messung von Biomarkern	38
3.	Roadmaps	54
3.1	Roadmap „Biomarkerbasierte individualisierte Medizin“	54

		Seite
3.2	Roadmap „Individuell angefertigte therapeutische Interventionen“	64
4.	Individualisierungskonzepte	69
4.1	Individualisierung durch biomarkerbasierte Stratifizierung (Gruppierung)	69
4.2	Individualisierung durch genombasierte Informationen über gesundheitsbezogene Merkmale	70
4.3	Individualisierung durch Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken	70
4.4	Individualisierung durch differenzielle Interventionsangebote	71
4.5	Individualisierung durch therapeutische Unikate	72
IV.	**Individualisierte Medizin am Beispiel Diabetes**	72
1.	Ziel der Fallstudie und Auswahl der Krankheit Diabetes mellitus	72
2.	Grunddaten zu Diabetes mellitus	74
3.	Risikoermittlung	74
4.	Prävention	77
5.	Früherkennung – Diagnose	80
6.	Therapie	81
7.	Monitoring	88
8.	Infrastrukturelle Maßnahmen	89
9.	Fazit	91
V.	**Arzneimitteltherapie von Kindern und älteren Menschen**	91
1.	Ursachen, Kategorien und Mechanismen	91
2.	Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen	93
3.	Verringerung des Risikos	93
3.1	Organisatorische Einbettung	93
3.2	Software zur Detektierung von Arzneimittelwechselwirkungen	94
3.3	Spezifische Darreichungsformen von Medikamenten	94
3.4	Pharmakogenetik	94
4.	Fazit	95
VI.	**Zelltherapien mit Nabelschnurblut**	95
1.	Ziel der Fallstudie	95
2.	Aktuelle und mögliche künftige Nutzung von Zelltherapien auf der Basis von Nabelschnurblutstammzellen	95
3.	Kontroversen	95
4.	Gründe und Treiber für die Einlagerung von Nabelschnurblut	97
4.1	Informationsbasis für eine informierte Wahlentscheidung	97
4.2	Motive Schwangerer für eine Inanspruchnahme der privaten Einlagerung	97
4.3	Motive Schwangerer für eine Nabelschnurblutspende	97
5.	Fazit	98

		Seite
VII.	**Implikationen einer biomarkerbasierten individualisierten Medizin für Forschung und medizinische Versorgung**	98
1.	Überführung von Forschungserkenntnissen in die klinische Anwendung	98
1.1	Mögliche Wirkungen des Einsatzes unzureichend validierter Tests in der medizinischen Versorgung	99
1.2	Vorgehensweisen zur Bewertung von neuen Testverfahren	100
1.3	Forschungsagenda für die Bewertung von neuen Testverfahren	102
1.4	Maßnahmen	105
1.5	Regulatorische Maßnahmen	109
1.6	Fazit	110
2.	Individualisierte Medizin in der Gesundheitsversorgung	111
2.1	Zeithorizont und Herausforderungen	111
2.2	Nutzungsverhalten durch medizinisches Personal	112
2.3	Versorgung durch Haus- und Fachärzte	112
2.4	Erforderliche Kompetenzen bei medizinischem Personal	113
2.5	Leistungserbringer und Kooperationsstrukturen	114
2.6	Exkurs: Pränataldiagnostik	115
2.7	Fazit	117
3.	Beiträge einer individualisierten biomarkerbasierten Medizin zur Prävention	118
3.1	Gesundheitspolitische Bedeutung von Prävention und Früherkennung	118
3.2	Beiträge genetischen Wissens zur Epidemiologie- und „Public-Health“-Forschung	119
3.3	Potenziale der individualisierten Medizin zur Verbesserung der Prävention	120
3.4	Anforderungen an Screening- und Präventionsmaßnahmen	120
3.5	Identifizierung von Risikogruppen und Risikopersonen	120
3.6	Erhöhte Wirksamkeit durch individuell maßgeschneiderte Interventionen?	122
3.7	Risiken und nichtintendierte Wirkungen	122
3.8	Fazit	123
4.	Kompetenzen, Präferenzen und Verhalten von Patientinnen und Patienten bei der Nutzung der individualisierten Medizin	124
4.1	Erforderliche Kompetenzen zur Nutzung der individualisierten Medizin durch Patientinnen und Patienten	124
4.2	Charakterisierung von Aspekten der Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung	125
4.3	Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung als individualisierte Medizin	126
4.4	Fazit	127
4.5	Präferenzen und Nutzungsverhalten bei genombasierten Suszeptibilitätstests	128
4.6	Forschungsfragen	129
4.7	Bislang durchgeführte empirische Studien	130
4.8	Empirische Ergebnisse	132
4.9	Fazit	133

Seite

VIII. Implikationen für die Gesundheitswirtschaft 134
1. Ökonomie der individualisierten Arzneimitteltherapie 134
2. Diagnostika als Gatekeeper für die Einführung neuer Therapeutika 137
3. Dynamik der Akteure 138
4. Fazit 139

IX. Implikationen für die Krankenversicherung 140
1. Einleitung 140
2. Individualisierte Medizin und gesetzliche Krankenversicherung . . . 140
2.1 Prinzipien der gesetzlichen Krankenversicherung 141
2.2 Aufnahme von Leistungen der individualisierten Medizin in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung 141
2.3 Optionen zur (begrenzten) Integration von Leistungen in das Angebot von gesetzlichen Krankenkassen 142
2.4 Auswirkungen auf die Gesundheitsausgaben zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung 143
2.5 Patienteninformation 144
3. Individualisierte Medizin und private Krankenversicherung 145
3.1 Individualisierte Medizin im Leistungsumfang privater Krankenversicherungen 145
3.2 Potenziale und Implikationen prädiktiver Tests für die private Krankenversicherung 145
4. Selbstzahler 147
5. Fazit 148

X. Schlussfolgerungen und Handlungsoptionen 148
1. Schaffung der Wissens- und Technologiebasis für eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin 148
2. Überführung in die klinische Anwendung 150
3. Patientenpräferenzen und -verhalten 151
4. Prävention 151
5. Information und Aufklärung 152
6. Genetische und prädiktive Gesundheitsinformationen 153
7. Akzentverschiebungen im gesellschaftlichen Diskurs 153

Literatur 154

Anhang 174
1. Tabellenverzeichnis 174
2. Abbildungsverzeichnis 175

Vorwort des Ausschusses

Die Verbesserung der Gesundheitsversorgung durch die Förderung medizinischer Forschung und die Entwicklung neuer Präventions- und Therapiekonzepte sind zentrale Aufgaben der Forschungs- und Gesundheitspolitik. Die zunehmenden Fortschritte bei der Aufklärung der individuellen biologischen Ursachen und Auslöser von Krankheiten sowie die wachsenden Erkenntnisse über die einwirkenden Umweltfaktoren haben seit einiger Zeit zur Vision einer „individualisierten“ oder „personalisierten Medizin“ geführt. Man erhofft sich, dass mit deren Hilfe die Qualität der medizinischen Versorgung verbessert werden kann. Eine Voraussetzung hierfür wären innovative Diagnosetechnologien, mit deren Hilfe Krankheiten besser und früher erkannt und gezielte, individuell zugeschnittene Präventionsmaßnahmen ergriffen oder aber wirksamere, auf Gruppen zugeschnittene Therapieoptionen entwickelt werden könnten.

Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung hat sich in den vergangenen Jahren regelmäßig mit aktuellen und zukunftsweisenden biomedizinischen Technologien befasst, die als zentrale wissenschaftliche Elemente einer individualisierten Medizin gelten, und das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) beauftragt, u.a. Analysen zu den Themen „Gendiagnostik“, „Pharmakogenetik“ und „Biobanken“ durchzuführen.

Der vorliegende Zukunftsreport „Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem“ wurde in Auftrag gegeben, um frühzeitig einen systematischen und umfassenden Überblick über relevante Entwicklungslinien in den Biowissenschaften sowie den aktuellen Stand der Überführung in medizinische Anwendungen zu erhalten. Hiervon ausgehend sollten zukünftige Möglichkeiten einer Integration entsprechender Verfahren und Produkte in das Gesundheitssystem und daraus resultierende Folgen für die medizinische Versorgung, für beteiligte Unternehmen und die Krankenversicherungen analysiert werden.

Der Zukunftsreport befasst sich sowohl mit den genetischen als auch mit sonstigen individuell unterschiedlichen Faktoren und deren Relevanz für Krankheiten und Pharmakotherapien. Analysiert werden die wichtigsten Wissenschafts- und Technologiegebiete, u.a. Genomforschung, Systembiologie, Stammzellforschung und Nanomedizin.

Aus der Diskussion möglicher Implikationen einer weiteren Verbreitung individualisierter Diagnose- und Therapieangebote für die Patienten, für Krankenversicherung und Gesundheitswirtschaft werden zentrale Forschungsfragen sowie zukünftiger gesundheits- und sozialpolitischer Diskussions- und Gestaltungsbedarf abgeleitet.

Der Deutsche Bundestag erhält mit diesem Bericht eine hochaktuelle und wertvolle Informationsgrundlage für eine frühzeitige parlamentarische Befassung mit diesem forschungs- und gesundheitspolitischen Themenfeld, dessen Bedeutung in Zukunft weiter zunehmen wird.

Berlin, den 20. Januar 2009

Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung

Ulla Burchardt, MdB
Ausschussvorsitzende

Axel E. Fischer, MdB
Berichterstatter

Uwe Barth, MdB
Berichterstatter

Hans-Josef Fell, MdB
Berichterstatter

Swen Schulz, MdB
Berichterstatter

Dr. Petra Sitte, MdB
Berichterstatterin

Zusammenfassung

Seit wenigen Jahren wird in Zukunftsstudien und auch in der wissenschaftlichen Literatur eine individualisierte Medizin als bedeutsame Entwicklung thematisiert, die die Gesundheitsversorgung in etwa 20 Jahren prägen könnte. Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel dieses Zukunftsreports, bereits in der Frühphase der forschungs- und gesundheitspolitischen Diskussion über die Zukunftsoption der individualisierten Medizin zu analysieren,

– welche Entwicklungslinien in den Lebenswissenschaften zu einer individualisierten Medizin beitragen können;

– wie der aktuelle Stand von Wissenschaft und Technik und die möglichen künftigen Entwicklungen einzuschätzen sind;

– welche Implikationen sich für die Technikentwicklung und die Einbettung dieser Techniken in das zukünftige Gesundheitssystem ergeben, wenn sie einen Beitrag zu einer individualisierten Medizin leisten sollen.

Diese Implikationen werden insbesondere im Hinblick auf Wissenschaft und Technikentwicklung, medizinische Versorgung, Unternehmen und Krankenversicherung thematisiert. Dabei wird eine Systemperspektive eingenommen.

Definition und Typologie der individualisierten Medizin

Da es bisher keine anerkannte übliche Definition der individualisierten Medizin gibt, wird hierunter in diesem Zukunftsreport eine mögliche künftige Gesundheitsversorgung verstanden, die aus dem synergistischen Zusammenwirken der drei Treiber „Medizinischer und gesellschaftlicher Bedarf“, „Wissenschaftlich-technische Entwicklungen in den Lebenswissenschaften“ und „Patientenorientierung“ entstehen könnte. Dabei besteht der medizinische und gesellschaftliche Bedarf darin, der wachsenden Herausforderung der bislang nur unzureichend behandelbaren komplexen und oft chronischen Krankheiten, wie z. B. Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel-, Krebs- und neurologische Erkrankungen, zu begegnen. Entstehung und Verlauf dieser Krankheiten werden durch ein komplexes, wenig verstandenes Zusammenspiel von vielen, noch nicht vollständig bekannten Faktoren (z. B. Umwelteinflüsse, Lebensführung, genetische Disposition, sozioökonomischer Status) bestimmt. Ansätze liegen in der Entwicklung von neuen oder verbesserten therapeutischen, präventiven und rehabilitativen Interventionen bzw. in der Einführung neuer Interventionen mit erhöhter Wirksamkeit sowie in der Vermeidung chronischer Krankheiten durch Präventionsmaßnahmen bzw. in der Verschiebung des Zeitpunkts der Erkrankung nach höheren Lebensaltern („healthy ageing“). Letztlich sollen zugleich die Lebensqualität erhöht, Qualitäts- und Kostenziele in der Gesundheitsversorgung erreicht und die Sozialsysteme entlastet werden.

Eine Voraussetzung für die Entwicklung von Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten für komplexe Krankheiten, die verbesserte Ergebnisqualität aufweisen, ist die möglichst umfassende Kenntnis aller relevanten Krankheitsfaktoren und ein Verständnis ihres Zusammenwirkens. Hierzu zählen Umweltfaktoren (z. B. Ernährung, Exposition gegenüber Umweltschadstoffen, Krankheitserreger), Lebensführung und sozioökonomischer Status, Gene, körperliche und psychische Verfassung sowie Interventionen (z. B. Medikamentengabe). Im Kontext der individualisierten Medizin wird insbesondere an die Genom- und Postgenomforschung, die molekulare medizinische Forschung und die zellbiologische Forschung die Erwartung gerichtet, eine Wissens- und Technologiebasis bereitzustellen, von der aus verbesserte Diagnose-, Therapie- und Präventionsmöglichkeiten entwickelt werden können.

Schließlich gewinnt in den letzten Jahren im internationalen und nationalen gesundheitswissenschaftlichen und -politischen Diskurs eine stärkere Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten an Gewicht: Die bislang – im Vergleich zu anderen Akteuren im Gesundheitssystem – schwache Stellung der Patientinnen und Patienten soll gestärkt werden, damit sie größeren Einfluss auf Entscheidungen und Handlungen gewinnen, die ihre Gesundheit betreffen. Dies zielt auf eine Stärkung der Patientenautonomie und Konsumentensouveränität ab. Auf gesellschaftlicher Ebene korrespondiert dies einerseits mit einem steigenden Gesundheitsbewusstsein bei Bürgerinnen und Bürgern und der zunehmenden Bereitschaft, Selbstverantwortung für die eigene Gesundheit zu übernehmen, andererseits aber auch mit der zunehmenden gesellschaftlichen Erwartung an Einzelne, diese Eigenverantwortung durch entsprechendes Gesundheitsverhalten und finanzielle Beiträge auszuüben.

Diese drei – zunächst einmal unabhängig voneinander verlaufenden – Treiber werden in der individualisierten Medizin zusammengeführt, die in Aussicht stellt, Qualitäts- und Kostenziele in der gesundheitlichen Versorgung durch eine auf das Individuum maßgeschneiderte Gesundheitsversorgung zu erreichen. Dabei soll diese Maßschneiderung zum einen durch erweiterte analytische und diagnostische Möglichkeiten zur Feststellung des individuellen Gesundheitszustandes und des Erkrankungsrisikos erreicht werden. Hierbei werden neue, aus der Genom- und Postgenomforschung und molekularen Medizin hervorgehende Biomarker[1] auf der Ebene des Genoms, des Transkriptoms, Proteoms, Metaboloms sowie der Morphologie und Zellbiologie sowie entsprechende Verfahren zu ihrer Messung, z. B. bildgebende Verfahren, he-

[1] Unter einem Biomarker versteht man 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. Es gibt zahlreiche unterschiedliche Arten von Biomarkern, die auf verschiedenen organisatorischen Ebenen des Organismus erhoben werden können. Dabei kann es sich um ganze Organe, aber auch um Zellen oder subzelluläre Strukturen oder Prozesse handeln. Biomarker können biochemische Parameter sein, aber auch anatomische, morphologische oder zytologische. Zudem können Biomarker auf der Ebene des Genoms, des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms ermittelt werden.

rangezogen. Zum anderen beinhaltet die individualisierte Medizin präventive oder therapeutische Interventionen, auf die individuellen Situationen spezifisch passen.

Insgesamt lassen sich innerhalb der individualisierten Medizin fünf verschiedene Individualisierungskonzepte identifizieren („Typologie der individualisierten Medizin“):

– biomarkerbasierte Stratifizierung (Gruppenbildung);

– genombasierte Informationen über gesundheitsbezogene Merkmale;

– Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken;

– differenzielle Interventionsangebote;

– therapeutische Unikate.

„Therapeutische Unikate“ stellen auf den einzelnen Patienten maßgeschneiderte therapeutische Interventionen dar (z. B. individuell mittels „Rapid Prototyping“ gefertigte Prothesen und Implantate oder Zelltherapien auf der Basis patienteneigener Zellen), bei denen die „Individualisierung“ auf dem Herstellverfahren der Einzelanfertigung und dem daraus resultierenden Produkt beruht, das seine besondere therapeutische Qualität dadurch erlangt, dass es nur für den Zielpatienten, nicht aber für andere Menschen in vergleichbarer Weise geeignet bzw. wirksam ist.

Bei den anderen vier Konzepten beruht die „Individualisierung“ vor allem auf einer über den bisherigen Status quo hinausgehenden Unterteilung der Patientenpopulation in klinisch relevante Untergruppen (sog. Stratifizierung), z. B. in Gruppen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko oder in Gruppen mit besonders gutem Ansprechen auf eine bestimmte Therapie. Leitend ist dabei die Annahme, dass Diagnosen, Risikospezifizierungen und Interventionen umso zielgenauer sein können, je mehr bzw. je spezifischere Kriterien zur Gruppeneinteilung herangezogen werden können. Für diese Unterteilung werden in der individualisierten Medizin neue und spezifischere Biomarker herangezogen, die insbesondere aus der Genom- und Postgenomforschung hervorgehen. Zwar wird durch den Begriff der biomarkerbasierten individualisierten Medizin suggeriert, dass diese Stratifizierung in Teilpopulationen bis zu „Gruppen“ geführt wird, die nur noch von Einzelpersonen besetzt sind. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit, der Praktikabilität und des Nutzens ist dies jedoch nicht möglich, sodass eine besser zutreffende Begriffswahl eine „stratifizierte“ Medizin wäre.

Die Konzepte „Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken“ und „Differenzielle Interventionsangebote“ beinhalten eine Stratifizierung im Hinblick auf die Prävention bzw. die Auswahl geeigneter Interventionen, wobei ersteres im besonderen Maße auf die Eigenverantwortung von Patientinnen und Patienten für ihre Gesundheit rekurriert. Im Konzept „Genombasierte Informationen über gesundheitsbezogene Merkmale“ werden genetische Biomarker für die Stratifizierung herangezogen. Da zugleich die genetische Ausstattung jedes Menschen einzigartig, individuell und unverwechselbar ist, können alle genombasierten Verfahren „per Definition“ als individualisierte Medizin aufgefasst werden.

Mit jedem Individualisierungskonzept sind jeweils spezifische Fragestellungen und mögliche Folgen verbunden. Für die weitere Diskussion über eine individualisierte Medizin ist es wichtig, zwischen diesen Individualisierungskonzepten zu differenzieren und sie nicht unkritisch und unhinterfragt miteinander zu vermischen.

Potenziale der individualisierten Medizin

Mit der individualisierten Medizin werden folgende Erwartungen und Potenziale verknüpft:

– Erhöhung der Genauigkeit von Krankheitsdiagnosen und -prognosen, indem Krankheiten zusätzlich auf molekularer Basis klassifiziert werden. Dadurch soll – insbesondere bei bislang schwierig zu diagnostizierenden Krankheiten wie z. B. verschiedene Krebsformen, bestimmte neurologische und psychische Erkrankungen – die bisher vorwiegend an klinischen Symptomen orientierte Diagnose ergänzt werden. Dies wird als Voraussetzung für die Entwicklung effektiverer Therapien angesehen.

– Treffsichere Früherkennung von Risikopersonen und Früherkennung von Krankheiten bereits in frühen, ggf. präsymptomatischen Krankheitsstadien, um präventive bzw. therapeutische Interventionen frühzeitig einleiten zu können. Durch eine Frühintervention vor Eintreten irreversibler Schädigungen erhofft man sich eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs oder sogar die Vermeidung von Krankheitsfällen durch Präventionsmaßnahmen.

– In höherem Maße zutreffende, wissensbasierte Einschätzungen des Krankheitsverlaufs und der Behandlungs- und Heilungschancen in Abhängigkeit von Therapieoptionen (Prognose).

– Gezielte Auswahl derjenigen Therapieoption, die für den jeweiligen Patienten bzw. Krankheitstyp mit höherer Wahrscheinlichkeit wirksam ist als andere Therapieoptionen. Hierbei kann es sich beispielsweise im Rahmen der „Regenerativen Medizin“ um Transplantate aus patienteneigenem Zellmaterial oder um individuell gefertigte Implantate handeln. Auf der Ebene der medikamentösen Intervention sollen Gen- oder Stoffwechselprofile im Sinne einer Pharmakogenetik herangezogen werden, um diejenigen Medikamente auszuwählen, die die beim Patienten tatsächlich vorliegende molekulare Zielstruktur adressieren, bzw. die Medikamentenauswahl und -dosierung an die Fähigkeit zur Verstoffwechselung durch den Patienten optimal anzupassen. Insgesamt sollen dadurch die Wirksamkeit medikamentöser Interventionen erhöht, die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen verringert, unnötige, nichtwirksame Interventionen vermieden und auch die Therapietreue der Patienten (Compliance) erhöht werden.

– Bessere Verlaufskontrolle von Krankheiten, um die Intervention an den aktuellen Verlauf schneller und gezielter anpassen zu können.

Für die pharmazeutische Industrie werden eine Effizienzsteigerung in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung sowie die Erschließung neuer Wirkstoffe, Zielstrukturen sowie neuer Wirk- und Therapieprinzipien erwartet. Zudem können Diagnostik und Therapie als Paketlösungen angeboten werden. Für die medizintechnische und die Diagnostikindustrie birgt die Entwicklung das Potenzial, diagnostische Verfahren und Produkte auf allen Stufen der medizinischen Leistungserbringung zu etablieren und damit gegenüber dem derzeitigen Stand deutlich auszuweiten.

Patientinnen und Patienten sollen durch die angebotenen medizinisch-technischen Optionen in die Lage versetzt werden, durch Kenntnis ihrer persönlichen aktuellen und künftigen Gesundheitssituation Selbstverantwortung für die eigene Gesundheit zu übernehmen, z. B. durch Lebensstilveränderungen und Prävention: Durch Genotypisierung und Multiparameterdiagnostik sollen bereits vor dem Auftreten von klinisch erkennbaren Krankheitssymptomen individuelle Risikoprofile erstellt und damit Wahrscheinlichkeitsaussagen über die künftige gesundheitliche Entwicklung des Individuums getroffen werden, die eine besser zutreffende Risikoeinschätzung ergeben sollen, als dies auf Basis der bislang bekannten Risikofaktoren möglich ist.

Stand und Perspektiven der Entwicklung der Wissens- und Technologiebasis für eine individualisierte Medizin

Der Prozess von der Schaffung der Wissens- und Technologiebasis für eine individualisierte Medizin bis zu ihrer Realisierung in der medizinischen Routineversorgung umfasst charakteristische Stufen, die eine gewisse zeitliche Abfolge implizieren. Diese Stufen sind:

– Schaffung der Wissensbasis durch grundlegende Untersuchungen zu den Krankheitsprozessen und Therapieoptionen, Identifizierung und Charakterisierung von Biomarkern;

– Schaffung der Technologiebasis, z. B. durch Entwicklung von Test-, Mess- und Auswerteverfahren für die jeweiligen Biomarker, Entwicklung von prototypischen Herstell-, „Drug Delivery"-, Diagnose- und Therapieverfahren;

– Prüfung der Eignung für klinisch relevante Fragestellungen, z. B. durch klinische Prüfungen und klinische Validierungen;

– Weiterentwicklung für und spezifische Anpassung an die klinische Routineanwendung;

– Zulassung;

– Routineeinsatz in der Klinik.

Nach Experteneinschätzung aus dem Bereich der biomedizinischen Forschung wird es in den kommenden 20 Jahren möglich sein, die Wissensbasis für eine individualisierte Medizin zu erarbeiten. Hierzu zählen die Entwicklung eines umfassendes Verständnisses der Entstehung und des Verlaufs von Krankheiten auf molekularer Ebene, die Aufklärung von Gen-Umwelt- und Gen-Ernährungs-Interaktionen, die Aufklärung von Zell- und Gewebeentwicklungs- und Differenzierungsprozessen sowie die Erarbeitung eines umfassenden Verständnisses der Determinanten von gesundheitsförderndem Verhalten bzw. Ernährungsverhalten.

Zurzeit liegt der Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten und Technologieentwicklung auf der Identifizierung und Charakterisierung neuer (molekularer) Biomarker und der Entwicklung von Test-, Mess- und Auswerteverfahren für diese Biomarker. Am intensivsten untersucht und am weitesten fortgeschritten ist die Identifizierung von genomischen Biomarkern für Gene, die mit komplexen Krankheiten assoziiert sind und die Entwicklung der dafür erforderlichen Hochdurchsatztechnologien (DNA-Sequenzierung, DNA-Arrays [„Genchips"]). Noch nicht so weit fortgeschritten und auch technologisch anspruchsvoller ist die Erforschung von Markern auf Transkriptom-, Proteom- und Metabolomebene sowie der Aufklärung ihrer jeweiligen Funktion und Interaktion. Zurzeit fokussieren die Forschungsarbeiten auf einzelne Plattformen bzw. Biomarker, was aber für die Erreichung des Ziels, ein umfassendes Verständnis des Krankheitsgeschehens auf molekularer Ebene zu erarbeiten, nicht ausreichend ist. Es wird erwartet, dass die zurzeit plattform- bzw. biomarkertypspezifischen diversen Wissensbestände in den kommenden zehn bis 15 Jahren mithilfe der Systembiologie zu integrativen Modellen zusammengeführt werden, die ein Gesamtbild liefern. Hierfür müssen auch softwarebasierte Werkzeuge zur inhaltlichen und problemorientierten Erschließung bereitgestellt werden. Es wird erwartet, dass die Postgenomforschung in den kommenden 20 Jahren eine überwältigende Fülle an Biomarkern hervorbringen wird, die für eine klinische Anwendung potenziell nützlich sein könnten. Allerdings stellt die Leistungsfähigkeit der Hochdurchsatztechnologien zur Identifizierung potenziell nützlicher Biomarker jedoch auch in der Hinsicht eine Herausforderung dar, als für die sich an die Identifizierung anschließende Charakterisierung und ressourcenaufwendige Validierung nur Niedrigdurchsatzverfahren zur Verfügung stehen. Somit kommt der Entscheidung, welche der zahlreichen Biomarker den erheblichen Aufwand für die Weiterentwicklung zu klinisch einsetzbaren Tests lohnen, hohe Bedeutung zu. Deshalb besteht noch dringender Bedarf nach systematischen Vorgehensweisen und rationalen Werkzeugen, die diesen Entscheidungsprozess unterstützen.

Es besteht ein intensives Wechselspiel zwischen Technologieplattformen, die bestimmte Messungen erst ermöglichen, der Identifizierung von molekularen Biomarkern, dem wachsenden Kenntnisstand über Krankheitsprozesse auf molekularer Ebene und dem Ausloten von Möglichkeiten der Anwendung in der Klinik. So ist es beispielsweise durch die Entwicklung von Hochdurchsatztechnologien zur Messung von Biomarkern in den letzten Jahren erstmals möglich geworden, hypothesengetriebene Forschungsansätze (z. B. Untersuchung von Kandidatengenen)

durch explorative Ansätze (z. B. genomweite Assoziationsstudien) zu ergänzen. Zugleich wird das Spektrum der Untersuchungsobjekte von Modellsystemen auf Populationen und künftig, z. B. mit der Entwicklung von Hochleistungssequenzierverfahren für DNA, auf Individuen ausgedehnt. Für die Zukunft besteht die Herausforderung darin, die Synergien zwischen diesen komplementären Ansätzen auszuschöpfen, indem z. B. die Ergebnisse explorativer Ansätze zur Generierung neuer Forschungshypothesen genutzt werden, die dann in hypothesengetriebenen Ansätzen überprüft werden. Essenziell für eine qualitativ hochwertige Forschung und für die Gewinnung belastbare Erkenntnisse sind die Neu- und Weiterentwicklung und breite Durchsetzung von Standards und Qualitätskriterien für entsprechende Biomarkerexperimente, Studien und statistische Auswertungen, eine umfassende Forschungsinfrastruktur (z. B. langfristig zu betreibende Daten- und Biobanken [zu den damit verbundenen Fragen siehe TAB 2006]) sowie institutionenübergreifende, interdisziplinäre und internationale Kooperation.

Um ein umfassendes Verständnis der Entstehung und des Verlaufs komplexer Krankheiten erarbeiten zu können, ist es erforderlich, zusätzlich zu den biomarkerbasierten Ansätzen die Umweltfaktoren zu erforschen, da sie in größerem Maße als z. B. genetische Faktoren zum Krankheitsgeschehen beitragen. Hierfür müssen die bisher etablierten Instrumente zur Erfassung und Messung von Umweltfaktoren qualitativ weiterentwickelt werden, um z. B. kontinuierliche Messungen in Echtzeit bezogen auf Individuen durchführen zu können. Hierzu gehören z. B. miniaturisierte Messsonden zur Überwachung von Aktivitäten und Körperfunktionen und die telemetrische Übermittlung der Messwerte.

Insgesamt wird in den kommenden zwei Jahrzehnten mit den relevanten Technologien, Biomarkern und Erkenntnissen eine Technologie- und Wissensbasis geschaffen, die in vielfältiger Weise nutzbar ist. Zurzeit überwiegen andere Nutzungszwecke als die der individualisierten Medizin: An erster Stelle steht gegenwärtig der Erkenntnisgewinn in der Grundlagenforschung über die den jeweiligen Krankheiten zugrundeliegenden biologischen Prozesse, in der Generierung neuer Hypothesen für die weitere Forschung, in der Erweiterung der Forschungsansätze und in der Bereitstellung von Forschungsressourcen für weiterführende Arbeiten. In der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung setzen forschende Pharmaunternehmen einen strategischen Schwerpunkt auf die Nutzung dieser Technologie- und Wissensbasis für die Effizienzsteigerung in der klinischen Forschung und Entwicklung, ohne jedoch deren Überführung in die klinische Anwendung systematisch anzustreben. Dies heißt aber auch, dass sich eine umfassende biomarkerbasierte individualisierte Medizin nicht „automatisch“ aus dieser Technologie- und Wissensbasis entwickeln wird. Vielmehr könnte das Potenzial der Wissens- und Technologiebasis für eine individualisierte Medizin nur unvollkommen bzw. mit zeitlicher Verzögerung ausgeschöpft werden, wenn nicht weitergehende Anreize gesetzt werden bzw. ressourcenstarke Akteure strategische Schwerpunkte setzen.

Überführung von Forschungserkenntnissen in die klinische Anwendung

Weil sich die Entwicklung der Wissens- und Technologiebasis für eine individualisierte Medizin noch in einem frühen Stadium befindet, gibt es bislang erst wenige Anwendungen, Produkte und Dienstleistungen, die kommerzialisiert sind und außerhalb klinischer Studien zum Einsatz kommen.

Die zeitlich frühesten Anwendungen von DNA-basierten Technologien mit medizinischem Zusatznutzen gegenüber dem Status quo sind für die genetische Diagnostik von Erbkrankheiten zu erwarten und damit zuerst für Krankheiten, die üblicherweise nicht im Kontext der individualisierten Medizin thematisiert werden. Gegenwärtig können in Deutschland mit der „klassischen“ Gendiagnostik knapp 800 Krankheiten gezielt mit geeigneten Methoden molekulargenetisch untersucht werden. Eine parallele Analyse vieler Erbanlagen im Sinne eines „Genchecks“ war noch vor Kurzem technisch, finanziell und zeitlich in der klinischen Praxis nicht realisierbar. Dies beginnt sich jedoch mit der Weiterentwicklung der DNA-Arrays zu ändern: In den kommenden fünf Jahren werden zumindest im Bereich der Diagnostik von „klassischen“ Erbkrankheiten klinisch validierte „Themenarrays“ für spezifische diagnostische bzw. analytische Fragestellungen in der klinischen Anwendung erwartet. 2007 wurden in etwa 10 Prozent der Chromosomenanalysen, die in der medizinischen Versorgung veranlasst wurden, DNA-Arrays für die Detektion von Deletionen oder Duplikationen in umschriebenen Chromosomenregionen eingesetzt und könnten in den nächsten Jahren die konventionelle Karyotypanalyse weitgehend ersetzen.

Mit DNA-Arrays können auch Aussagen über das Vorliegen krankheitsassoziierter genomischer Marker getroffen werden, die mit komplexen Krankheiten verknüpft sind. In der Forschung, z. B. in genomweiten Assoziationsstudien, werden hochdichte DNA-Arrays verwendet, die bis zu 1,8 Millionen genetischer Marker (knapp 1 Million Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) und ca. 800 000 Marker für Kopienzahlvarianten), die über das gesamte Genom verteilt sind, parallel abtesten. Allerdings sind für die meisten der verwendeten Marker weder Funktionen bekannt, noch können sie vermutet werden, sodass die tatsächlichen Ursachen und genetischen Faktoren für die Krankheit auf diese Weise nicht identifiziert werden können. Die mit solchen Analysen bisher erzielten Ergebnisse stellen deshalb primär eine Forschungsressource dar, auf deren Basis Hypothesen, z. B. über die Krankheitsentstehung, generiert und weitere Analysen begonnen werden können.

Anfang 2008 boten mindestens 27 Firmen über das Internet SNP-basierte Analysen für Privatpersonen meist zu Preisen von 1 000 bis 3 000 US-Dollar/Analyse an, die der Spezifizierung des individuellen Erkrankungsrisikos für eine oder mehrere komplexe Krankheiten dienen sollen. So bietet beispielsweise das US-Unternehmen Navigenics, Inc. Privatpersonen eine SNP-Analyse, bei der Assoziationen mit 18 häufigen Krankheiten untersucht werden, für 2 500 US-Dollar an. Teilweise ist in diesen

Angeboten auch die Erarbeitung von auf die individuelle Disposition abgestimmten Empfehlungen für einen auf Erhalt der Gesundheit ausgerichteten Lebensstil enthalten. Wegen der fehlenden klinischen Validität und des prädiktiv-probabilistischen Charakters des Analyseergebnisses mit unzureichender Relevanz für eine klinische Entscheidungsfindung wird dieses Angebot von Klinikern jedoch als verfrüht eingeschätzt. Firmen mit entsprechenden Angeboten sind beispielsweise die 2007 gegründeten US-Firmen 23andMe, Inc., Navigenics, Inc., Knome Inc., das isländische Unternehmen deCODE genetics und das deutsche Unternehmen LifeCode AG.

In Bezug auf die Totalsequenzierung individueller Genome nimmt das US-Unternehmen Knome insofern eine Vorreiterposition ein, als es diese Leistung Privatpersonen zu einem Preis von 350 000 US-Dollar anbietet. Ansonsten finden Totalsequenzierungen individueller Genome zurzeit im Rahmen von Forschungsprojekten statt.

Bislang sind nur wenige Arzneimittel bzw. Tests für eine individualisierte Arzneimitteltherapie zugelassen, von denen einige aber sehr attraktive Umsätze erreichen und der neuen Gruppe der „niche-busters“, d. h. auf kleine Zielmärkte ausgerichtete Medikamente mit dennoch hohen Umsätzen, zuzurechnen sind. Die wichtigsten Kandidaten für individualisierte therapeutische Ansätze aus Sicht der pharmazeutischen Industrie sind derzeit Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Kommerzialisierte Produkte finden sich in verschiedenen Gruppen der individualisierten therapeutischen Interventionen:

– Tests zur Unterstützung der Entscheidung über die Art des einzuleitenden Behandlungsschemas. In diese Gruppe fallen mehrere Genotypisierungstests und Testsysteme für die Analyse von Transkriptionsprofilen. Dies sind auf Transkriptionsprofilen beruhende Brustkrebstests Onco*type* DX® (Anbieter Genomic Health, Inc., USA), MammaPrint® (Agendia BV, NL), der Leukämietest AmpliChip® (Roche Diagnostics, CH) und Tests für Krebsformen mit unbekanntem Primärtumor CUPprint (Agendia BV, NL) und Tissue of Origin Test (Pathwork Diagnostics, Inc., USA). Weitere Tests auf der Basis von Genotypisierungen unterstützen ebenfalls die Entscheidung über die Art der einzuleitenden Behandlung bei AIDS, nach Herztransplantationen sowie bei verschiedenen Krebserkrankungen.

– Bestimmte Medikamente greifen an Wirkorten an bzw. wirken auf Stoffwechselwege ein, die nur bei einer Subpopulation der Erkrankten vorliegen, sodass dieses Medikament nur bei dieser Patientensubpopulation wirksam ist. Ob ein Patient zu der Subpopulation gehört, die von dem Medikament profitieren könnte, wird über ein geeignetes Testverfahren ermittelt, das das Vorliegen des Wirkorts anzeigt. In diese Kategorie fallen die Brustkrebsmedikamente Herceptin® (Trastuzumab) und Tamoxifen, das Leukämiemedikament Glivec® (Imatinib) und das AIDS-Medikament Celsentri® (Maraviroc).

– Die Fähigkeit zur Verstoffwechselung bestimmter Arzneimittelwirkstoffe ist genetisch mitbedingt. Von der individuellen genetischen Disposition zur Verstoffwechselung dieses Wirkstoffs hängt ab, in welcher Dosis das Medikament individuell wirksam ist bzw. ob bei diesem Patienten schwere Nebenwirkungen zu erwarten sind. Durch einen geeigneten Gen- oder biochemischen Test wird die jeweilige Fähigkeit zur Verstoffwechselung ermittelt und in Abhängigkeit vom Testergebnis die wirksame Dosis festgelegt bzw. wegen zu erwartender Nebenwirkungen ein anderer Wirkstoff gewählt. In diese Gruppe gehören der 2003 von der FDA zugelassene AmpliChip® CYP450, der 30 verschiedene Allele der Gene CYP2D6 und CYP2C19 parallel analysiert; Verigene® Nukleinsäuretests, die u. a. die Dosisfindung für den Blutverdünner Warfarin unterstützen, ein Test zur Dosisfindung des Darmkrebsmedikaments Camptosar® (Irinotecan), und der TPMT-Test zur Dosisfindung des Leukämiemedikaments Puri Nethol® (Mercaptopurin).

Bei dem aktuell geringen Kommerzialisierungs- und Verbreitungsgrad der individualisierten Medizin wird der klinische Nutzen für komplexe Krankheiten in zehn Jahren gering sein. Jedoch wird eine wachsende Zahl neuer biomarkerbasierter Tests und Untersuchungsverfahren sowie individualisierter Therapien in den nächsten Jahren ein Entwicklungsstadium erreichen, in dem sie am Übergang in die Anwendung in der Gesundheitsversorgung stehen, sodass aus wissenschaftlich-technologischer Sicht eine Individualisierung der Gesundheitsversorgung mit einer zeitlichen Perspektive etwa 15 bis 20 Jahren möglich erscheint.

Erfahrungen aus den letzten Jahrzehnten mit der klinischen Anwendung neuer medizinischer Verfahren zeigen allerdings, dass nichtintendierte Wirkungen auftreten, wenn sich der Einsatz eher am technisch Machbarem bzw. wissenschaftlich oder wirtschaftlich Attraktivem orientiert als am klinischen Nutzen. Dies ist häufig der Fall, wenn die technische Verfügbarkeit zeitlich vor der Erarbeitung der Wissensbasis zur Beurteilung der neuen Verfahren hinsichtlich ihrer Validität und den Bedingungen ihres „sinnvollen“ klinischen Einsatzes liegt. Einerseits kann ein unzureichender Nachweis der klinischen Validität und des klinischen Nutzens ein wesentliches Hemmnis für die breite Anwendung eines potenziell sinnvollen Verfahrens darstellen. Andererseits werden Untersuchungs- und Behandlungsverfahren teilweise schneller und breiter in der klinischen Praxis angewendet, als klinische Evidenz geschaffen, Referenzstandards und Leitlinien entwickelt und validiert werden.

Vor diesem Hintergrund besteht weitgehend Konsens, dass die erwünschten gesundheitlichen Wirkungen einer biomarkerbasierten individualisierten Medizin nur eintreten, nichtintendierte negative Wirkungen vermieden und damit auch eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin in größerem Umfang und nachhaltig, d. h. über einzelne Nischen- bzw. kurzfristige Anwendungen hinaus, in die Gesundheitsversorgung integriert werden können, wenn dafür Sorge getragen wird, dass keine unzureichend

validierten Verfahren der individualisierten Medizin in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden.

Aus international anerkannten Bewertungsschemata für neue Testverfahren, wie z. B. dem in den USA entwickelten ACCE-Modell, lässt sich ableiten, dass für die Überführung in die klinische Anwendung insbesondere Daten zur Bewertung der analytischen Validität, der klinischen Validität und des klinischen Nutzens benötigt werden. Allerdings steht der Diskurs darüber erst am Anfang, welche Nachweise für neue Testverfahren konkret mit welchem Verbindlichkeitsgrad und von welchen Akteuren im Gesundheitswesen zu erbringen sind, um

– eine Marktzulassung zu erlangen;

– die Tests und Verfahren in der Gesundheitsversorgung außerhalb klinischer Studien anzuwenden, ggf. schrittweise in zu spezifizierenden Zielgruppen bzw. institutionellen Kontexten;

– eine Kostenerstattung der Verfahren durch Kostenträger, wie z. B. gesetzliche oder private Krankenkassen, zu erlangen.

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

– die Generierung der Wissensbasis zur Bewertung von analytischer und klinischer Validität sowie klinischem Nutzen;

– die Erschließung entsprechender Wissensbestände für Bewertungs- und Entscheidungsprozesse;

– die Verbreitung der Ergebnisse entsprechender Bewertungen für Entscheidungsprozesse.

Insbesondere im Bereich der Forschungsförderung wurden in jüngster Zeit in Deutschland zahlreiche Fördermaßnahmen im Bereich der translationalen Forschung implementiert, die die analytische und klinische Validierung von biomarkerbasierten Verfahren zum Ziel haben und die damit eine bislang in der Förderlandschaft existierende Lücke schließen sollen. Darüber hinaus sind weitere Forschungsförderer, Forschungseinrichtungen und in diesem Bereich aktive Unternehmen sowie Krankenkassen angesprochen, aktiv dazu beizutragen, die für die jeweiligen Testverfahren zunächst nur rudimentär vorhandenen Daten und Wissensbestände schrittweise zu erweitern, um in einem mehrjährigen, nichtlinearen, interdisziplinären Multiakteursprozess die erforderliche Evidenz aufzubauen und eng mit Entscheidungsträgern bzw. Entscheidungsprozessen zu verzahnen. Für den Einführungsprozess neuer Anwendungen der individualisierten Medizin in die medizinische Praxis wäre die Konzentration auf eine begrenzte Anzahl von Zentren bzw. multizentrischen Verbünden hilfreich, die personell und sächlich in der Lage sind, zum einen die Generierung der erforderlichen Datenbasis zur wissenschaftlichen Auswertung und evidenzbasierten Weiterentwicklung der neuen Diagnose- und Behandlungsverfahren für einen späteren breiteren Einsatz in der Gesundheitsversorgung sicherzustellen. Zum anderen könnten sie die koordinierte Zusammenarbeit aller erforderlichen Disziplinen für die medizinische Versorgung und ggf. psychosoziale Betreuung der Patienten gewährleisten.

Neue biomarkerbasierte Testverfahren für die individualisierte Medizin müssen nach der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie bzw. dem Medizinproduktegesetz zugelassen werden. Hierfür ist jedoch lediglich der Nachweis der analytischen Validität zu erbringen. Da die EU-Kommission zurzeit eine Revision des Medizinprodukterechts durchführt, bietet sich hier eine günstige Gelegenheit auszuloten, inwieweit zumindest für bestimmte Tests der Nachweis der klinischen Validität als Voraussetzung für die Marktzulassung in der IVD-Richtlinie gefordert werden sollte, um auf diesem Wege die Bereitstellung dieser Daten für die Gesundheitsversorgung zu gewährleisten.

Einführung in die Gesundheitsversorgung

Weil zurzeit offen ist, wie der Prozess der Überführung von prototypischen Anwendungen aus der Forschung in die Routinegesundheitsversorgung gestaltet werden wird, sind Überlegungen mit großen Unsicherheiten behaftet, wie eine künftige Gesundheitsversorgung ausgestaltet sein könnte, in der individualisierte Medizin einen größeren Raum einnimmt. Aus heutiger Sicht werden Herausforderungen und Veränderungen in folgenden Bereichen liegen:

– medizinisches Personal;

– Strukturen, Abläufe und Organisationsformen der Leistungserbringung;

– Kostenübernahme (Krankenkassen, Patienten als Selbstzahler);

– Patientennachfrage und -verhalten;

– stärkere präventive Ausrichtung der Gesundheitsversorgung.

Mit dem zunehmenden Einzug der individualisierten Medizin in die Gesundheitsversorgung ist für die Gesundheitsberufe, insbesondere das ärztliche Personal, ein erheblicher Aus- und Weiterbildungsbedarf verbunden, da sich diesen neue Anforderungen stellen werden:

– grundlegenden Kenntnisse in Genetik, molekularer Medizin und in den eingesetzten Testverfahren;

– Identifizierung von Zielgruppen für biomarkerbasierte Test- und Diagnoseverfahren;

– Durchführung der Testverfahren und Auswertung der Messungen;

– Interpretation der Testergebnisse im Hinblick auf die medizinische Fragestellung und Auswahl einer geeigneten Intervention;

– Kommunikation mit Patienten.

Hier wird sich mittelfristig Klärungsbedarf ergeben, welche Ausbildungsinhalte vermittelt und welche Ausbildungsziele erreicht werden sollen, welcher Ressourceneinsatz hierfür adäquat ist und welche Maßnahmen hierfür zu implementieren sind.

Zugleich wird die Notwendigkeit zur Integration von vielfältigen Gesundheitsdaten und medizinischen Disziplinen neue Aufbau- und Ablauforganisationen und Kooperationsformen bei Leistungserbringern im stationären und ambulanten Sektor sowie sektorenübergreifend erfordern.

Zurzeit ist offen, ob Leistungen der individualisierten Medizin künftig eher in einer begrenzten Anzahl spezialisierter Einrichtungen oder breit in vielfältigen Einrichtungen der Gesundheitsversorgung erbracht werden könnten. Dies wird sicherlich wesentlich davon beeinflusst, welche Anforderungen mit welchem Verbindlichkeitsgrad an die Qualifikation des Personals, die sächliche Ausstattung und die Qualität der Leistungserbringung gestellt werden. Ob sich die jüngst aufgetretenen Unternehmen, die sich auf das Angebot von genombasierten Tests an Ärzte oder direkt an Patienten spezialisiert haben, in dieser Form werden dauerhaft etablieren können, ist ebenfalls noch nicht zu beurteilen.

Prävention

Ein Kernelement der individualisierten Medizin ist die Erwartung, dass in absehbarer Zeit für jedes Individuum eine personalisierte Risikospezifizierung auf Basis der Kenntnis prädisponierender Gene erstellt werden könne, um die betreffenden Personen in die Lage zu versetzen, in Kenntnis ihres Erkrankungsrisikos Eigenverantwortung für die Gesundheit zu übernehmen und präventive Maßnahmen zu ergreifen. Noch weiter geht die – meist von Lobbygruppen der individualisierten Medizin vorgetragene – Vision, die hierin sogar einen wesentlichen Treiber für einen Umbau des derzeit auf die akutmedizinische Versorgung ausgerichteten Gesundheitssystems in ein auf Prävention ausgerichtetes System sieht. Beim derzeitigen Stand von Wissenschaft und Technik sind die Realisierungschancen jedoch skeptisch zu beurteilen, und es ist nicht absehbar, wie die individualisierte Medizin als zentraler Treiber für ein präventionsorientiertes Gesundheitsversorgungssystem fungieren könnte, wenngleich sie hiervon sicherlich profitieren würde.

Bislang stehen keine Testverfahren zur Verfügung, die für sich genommen für eine Identifizierung von Risikopersonen bei bedeutsamen Volkskrankheiten oder gar für ein Bevölkerungsscreening geeignet wären; in Einzelfällen könnten sie durch Integration in bestehende Risikoscores die Vorhersagewerte verbessern. Inwieweit eine Risikospezifizierung künftig möglich werden könnte, hängt vom Erfolg gerade angelaufener Forschungsansätze ab, die auf die Identifizierung neuer Risikogene bzw. Genkombinationen mit Relevanz für die klinische Entscheidungsfindung abzielen.

Gleichwohl werden entsprechende Tests mit fragwürdigem klinischem Nutzen bereits heute angeboten, und zwar bevorzugt gesundheitsbewussten, bildungsnahen, wohlhabenden Personen. Im Sinne des Verbraucherschutzes wäre es wünschenswert, neutrale, allgemeinverständliche Informationen bereitzustellen, um einer Irreführung über den möglichen Nutzen dieser Tests entgegenzuwirken und für diese Gruppe eine informierte, autonome Entscheidung in Kenntnis der gesamten Sachlage zu ermöglichen.

Inwieweit die genetischen Suszeptibilitätstests tatsächlich einen wirksamen Beitrag mit einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis zur Verbesserung der derzeitigen Präventionspraxis darstellen, kann beim jetzigen Kenntnisstand nicht klar beantwortet werden, wird aber skeptisch beurteilt. Auf den stärkeren Einfluss nichtgenetischer Faktoren bei der Entstehung komplexer Krankheiten wurde bereits hingewiesen. Empirische Daten zum Kosten-Nutzen-Verhältnis und zur Wirksamkeit sind nicht verfügbar und könnten auch nur in großangelegten, zeit- und ressourcenintensiven Studien erhoben werden. Allerdings besteht in der Präventionsforschung generell – nicht nur in Bezug auf die individualisierte Medizin – Bedarf, den Nutzen entsprechender Maßnahmen zu evaluieren und sowohl die Wirksamkeit als auch die Kostenwirksamkeit zu verbessern. Zugleich zeigt die Analyse von Erfahrungen aus bisherigen Präventionsprogrammen bei komplexen Krankheiten und die Fallstudie Diabetes, dass es sicherlich zu kurz gegriffen ist, eine Stärkung der Prävention allein durch die Bereitstellung neuer valider Suszeptibilitäts- und Früherkennungstests erreichen zu wollen. Zum einen werden neue Tests nicht immer erforderlich sein. Zum anderen können Präventionsziele nur erreicht werden, wenn die Testverfahren in ein umfassendes Gesamtkonzept eingebettet sind.

Patientinnen und Patienten

Die individualisierte Medizin spricht in besonderem Maße Aspekte der Patientenautonomie und der Konsumentensouveränität an, wenn sie in Aussicht stellt, den Patienten mehr und bessere Informationen über ihren aktuellen und möglichen künftigen Gesundheitszustand als bisher zur Verfügung stellen und ihnen auch möglichst große Wahlmöglichkeiten gemäß ihren Präferenzen geben zu können. Zugleich werden sich die erhofften positiven individuellen und kollektiven Gesundheitseffekte durch eine individualisierte Medizin nur realisieren lassen, wenn Bürgerinnen und Bürger nicht nur dazu bereit sind, Untersuchungen zur Ermittlung ihres individuellen Erkrankungsrisikos durchführen zu lassen, sondern auch in der Lage sind, das Testergebnis in ein – aus medizinischer und gesundheitspolitischer Perspektive – „sinnvolles“ und angemessenes gesundheitsbezogenes Handeln umzusetzen.

Hierfür ist ein hohes Maß an Gesundheitskompetenz bei den Patientinnen und Patienten erforderlich. Auf absehbare Zeit werden eine hohe Aufgeschlossenheit gegen-

über Maßnahmen der individualisierten Medizin, materielle und kognitive Voraussetzungen zu ihrer Nachfrage und Nutzung mit größerer Wahrscheinlichkeit bei gesundheitsbewussten, bildungsnahen Personen in höheren sozialen und einkommensstärkeren Gruppen anzutreffen sein, die damit auch zu einer bevorzugten Zielgruppe entsprechender medizinischer Leistungsangebote werden. Demgegenüber dürften bildungsferne Personen und Menschen in sozial benachteiligten Milieus mit höherer Wahrscheinlichkeit Schwierigkeiten haben, die entsprechenden Gesundheitskompetenzen und -ressourcen bereitzustellen und Zugang zur individualisierten Medizin zu erlangen, solange sie hierbei nicht durch zielgruppenspezifische Maßnahmen unterstützt werden.

In den meisten Publikationen zur individualisierten Medizin wird zwar unreflektiert davon ausgegangen, dass identifizierte Risikopersonen wirksame Präventionsmaßnahmen wie z. B. eine Änderung der Lebensführung hin zu einem gesünderen Lebensstil, Wahrnehmung von engmaschigen Früherkennungsuntersuchungen etc. tatsächlich auch ergreifen werden. Diese Annahme ist bislang jedoch nicht empirisch abgesichert. Aus der Gesundheits-, Versorgungs- und Präventionsforschung liegen hingegen Hinweise vor, dass das hier skizzierte Verhalten nur eine von zahlreichen, mindestens ebenso plausiblen Optionen des Umgangs mit den Tests und ihren Ergebnissen sein dürfte.

Bislang wurden nur wenige sozialwissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Problemstellung durchgeführt. Dies ist für neue Technologien und ihre möglichen Nutzungsoptionen zwar nicht ungewöhnlich, sondern eine häufig zu konstatierende Forschungslücke. Für ein Forschungs- und Technologiegebiet, das auf die „Individualisierung“ im Sinne einer Maßschneiderung auf einzelne Personen und deren Präferenzen abzielt, ist es dennoch bemerkenswert, dass die eigentliche Zielgruppe bislang kaum nach ihren Präferenzen befragt wurde. Bedingt durch die Komplexität des Untersuchungsgegenstandes und unterschiedliche Operationalisierungen der Forschungsfragen liegen aus den bisher durchgeführten Studien nur punktuelle und teilweise inkonsistente Ergebnisse vor, die noch keine eindeutigen Aussagen zulassen.

Vor diesem Hintergrund besteht dringender Bedarf, die sozialwissenschaftliche Untersuchung des möglichen künftigen Adressaten- und Nutzerverhaltens auszuweiten und schon frühzeitig im Forschungs- und Entwicklungsprozess der individualisierten Medizin durchzuführen. Die Ergebnisse sollten für die Gestaltung der Technik und der Rahmenbedingungen ihres Einsatzes genutzt werden, um die gesundheitsbezogenen Ziele unter Berücksichtigung der Präferenzen und des Verhaltens der Zielgruppe erreichen zu können. Dafür sind im Verlauf der kommenden Jahre vielfältige Forschungsansätze erforderlich. Sie reichen von der Untersuchung der Reaktionen auf ein fiktives Testergebnis in hypothetischen Testszenarios über sozialwissenschaftliche Begleitforschung im Rahmen klinischer Studien zur Validierung von biomarkerbasierten Testverfahren bis hin zu entsprechenden Untersuchungen in der medizinischen Routineversorgung.

Nicht zuletzt sind Patientinnen und Patienten vor allem von Krankheit konkret Betroffene, die Unterstützung bei der Bewältigung des Krankheitsgeschehens erwarten bzw. erhoffen – auch durch das ärztliche Personal, und auch über die rein medizinische Behandlung hinaus. Eine individualisierte Medizin stellt Optionen zur Bewältigung von Krankheit bereit, die befund- und krankheitsprozessorientiert sind. Von Kranken wird häufig aber gerade eine Medizin als „individuell“ empfunden, die in besonderem Maße die seelische Dimension und die Frage, wie mit der Krankheit weitergelebt werden kann, im Arzt-Patient-Verhältnis thematisiert und Handlungsoptionen entwickelt. Hierzu leistet eine individualisierte Medizin keine unmittelbaren Beiträge. Vielmehr sind gerade bei schweren Erkrankungen mit denjenigen Verfahren der individualisierten Medizin, die prädiktiv-probabilistische Informationen liefern, besondere psychische Belastungen verbunden, und es müssen schwierige Aufgaben gelöst werden, um diese Testergebnisse zu interpretieren und in Alltagshandeln zu transferieren. Dies weist auf die Notwendigkeit hin, die Erbringung dieser Leistungen der individualisierten Medizin in Kontexte einzubetten, die im Bedarfsfall den Betroffenen durch „sprechende Medizin“ und psychosoziale Unterstützung Hilfestellung leisten.

Gesundheitswirtschaft

Bei den Unternehmen, die Innovationen in der individualisierten Medizin hervorbringen und vermarkten können, handelt es sich um Pharmaunternehmen, Medizintechnik- und Diagnostikunternehmen sowie Biotechnologieunternehmen. Durch die Aktivitäten dieser Unternehmen wird mitbestimmt, mit welcher Geschwindigkeit, in welcher Breite und in welchem Ausmaß, mit welchen Produkten und Dienstleistungen und für welche Indikationen und Anwendungszwecke die individualisierte Medizin vorangetrieben wird. Wie diese Aktivitäten konkret ausgestaltet werden können, hängt stark vom Unternehmenstyp sowie den Rahmen- und Marktbedingungen in der jeweiligen Branche ab, in der die Unternehmen angesiedelt sind. Jeder dieser Unternehmenstypen deckt nur einen Teil der möglichen Produkte, Dienstleistungen und Anwender der individualisierten Medizin, teilweise auch nur eine bestimmte Phase im Innovationsgeschehen ab. Deshalb müssten sie synergistisch zusammenwirken, um Innovationen in der individualisierten Medizin zur Anwendungs- und Marktreife zu bringen. Um die sich abzeichnenden, ökonomisch durchaus attraktiven Geschäftsmodelle – vom „niche-buster“ über Diagnostika-Therapeutika-Paketangebote bis hin zur überwiegenden Wertschöpfung bei den Diagnostika – zu erschließen, stellt sich die Herausforderung, die bislang sehr unterschiedlichen Geschäftswelten und -strategien bei Diagnostika und Therapeutika zu einer kohärenten Strategie zusammenzuführen.

Das Kerngeschäft von forschenden Pharmaunternehmen ist die Erforschung, Entwicklung, Produktion und Vermarktung von Pharmazeutika. Alle hierfür erforderlichen Kompetenzen und Ressourcen sind meist in den Unternehmen selbst vorhanden bzw. werden durch geeignete Kooperationen, z. B. mit Biotechnologieunternehmen, erschlossen. In der individualisierten Medizin sind für

Pharmaunternehmen neben präventiv zu verabreichenden Medikamenten insbesondere Diagnostik-Medikamenten-Paketangebote von Interesse, sofern damit insgesamt höhere Umsätze und Gewinne erzielt werden können, als dies durch die Vermarktung des Medikaments alleine möglich wäre. Zurzeit ist etwa eine Handvoll entsprechender Produkte zugelassen, von denen einige „nichebuster"-Status erlangt haben. Bislang loten nur wenige Pharmaunternehmen das Potenzial von Biomarkern für Diagnostika-Wirkstoff-Kombinationen systematisch aus, da für eine parallele, miteinander integrierte Entwicklung von Pharmawirkstoffen und zugehörigen, klinisch einsetzbaren Diagnoseverfahren Know-how erforderlich ist, das traditionell in Diagnostikfirmen, nicht jedoch in Pharmaunternehmen vorliegt. In Einzelfällen wurde dieses Know-how durch Joint Ventures oder andere Kooperationen mit Unternehmen der Diagnostikindustrie erschlossen, doch ist offen, inwieweit solche Kooperationen zwischen Pharma- und Diagnostikunternehmen künftig häufiger eingegangen werden.

Biotechnologieunternehmen sind in der individualisierten Medizin vor allem bei der Erforschung und Entwicklung neuer Technologien z. B. für Wirkstoffscreening und Genomsequenzierung, der Identifizierung neuer Biomarker und Wirkstoffkandidaten sowie neuer Analyse- und Diagnoseverfahren aktiv. Obwohl hochinnovativ, fehlen den meisten Unternehmen die Kompetenzen und Ressourcen, um vielversprechende Produktkandidaten bis zur Marktreife zu entwickeln und breit zu vermarkten. Hierfür gehen sie üblicherweise strategische Allianzen mit Pharmaunternehmen, in geringerem Maße auch mit großen Medizintechnik- oder Diagnostikfirmen ein. Zudem sind weltweit mehr als 20 Firmen aktiv, die die Ermittlung von individuellen Genprofilen, teilweise auch deren Interpretation im Hinblick auf Erkrankungsrisiken anbieten. Die Gewinnung von Kunden erfolgt entweder durch Direktansprache von Patientinnen und Patienten oder über Vertragsärzte. Hierbei ist zurzeit eine Vielfalt an Geschäftsmodellen zu beobachten, wobei gegenwärtig nicht beurteilt werden kann, ob sich diese Vielfalt erhalten oder auf wenige bevorzugte, ggf. auch neue Geschäftsmodelle verringern wird.

Mehrere große, forschungsintensive, international aktive Medizintechnik- und Diagnostikunternehmen, die Großgeräte für bildgebende Verfahren (z. B. Computer- und Magnetresonanztomografie) oder Analyse- und Auswerteplattformen für Labortests entwickeln und anbieten, verfolgen innerhalb der individualisierten Medizin die Strategie, ihre bereits in der klinischen Analytik und Diagnostik etablierten Geräte und Verfahren spezifischer und sensitiver zu machen (bei bildgebenden Verfahren vor allem durch molekulares Imaging), alle Stufen der medizinischen Leistungserbringung zu durchdringen und die Verfahren insbesondere durch entsprechende Software in die Organisations- und Arbeitsabläufe von Kliniken, Großlabors und Praxen zu integrieren. Im Rahmen einer individualisierten Medizin erhofft man sich eine deutliche Ausweitung der Einsatzmöglichkeiten dieser Großgeräte und Analyseplattformen. Obwohl technologisch gut aufgestellt, weisen die marktführenden Medizintechnik- und Diagnostikunternehmen einen relativen Mangel an innovativem „Content" (z. B. Biomarker, Deliverysysteme, spezifische Sonden) auf. Deshalb kooperieren sie mit kleinen innovativen Molekulardiagnostikfirmen, die dadurch Zugang zu der installierten Instrumentenbasis der marktführenden Diagnostikunternehmen erhalten. Zudem zeichnet sich die Herausbildung integrierter Diagnostikanbieter ab, die Labor- und bildgebende Diagnostik aus einer Hand anbieten, vernetzt durch maßgeschneiderte IT-Lösungen. Dahinter steht unter anderem die Überlegung, dass bildgebende Verfahren meist zu aufwendig sind, um ihre Massenanwendung z. B. in Krebsvorsorgeuntersuchungen zu rechtfertigen. Deshalb sollen preiswerte Labortests eine Identifizierung derjenigen Personen mit erhöhtem Krebsrisiko ermöglichen, für die dann eine Untersuchung mit bildgebenden Verfahren angezeigt wäre („Türöffnerfunktion der Labortests").

Für die Erbringung von Leistungen der individualisierten Medizin kommen neben den „traditionellen" Leistungserbringern im deutschen Gesundheitssystem, den niedergelassenen Ärzten im ambulanten Sektor und den Hochschulkliniken und Krankenhäusern im stationären Sektor noch Spezialkliniken in Betracht. Diese Spezialkliniken, meist in privater Trägerschaft gegründet, haben sich auf bestimmte Krankheiten (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) oder auch bestimmte Kundengruppen (z. B. wohlhabende Gesundheitsbewusste) spezialisiert. Diese Kliniken verfügen über modernste Ausstattung und hochspezialisiertes Personal für das jeweilige Indikationsgebiet. Sie könnten wegen ihrer avancierten Diagnose- und Behandlungsverfahren bzw. ihrer der individualisierten Medizin gegenüber besonders aufgeschlossenen Klientel mit zu den ersten Anbietern von Verfahren der individualisierten Medizin gehören.

Krankenversicherung

Die Implikationen der individualisierten Medizin für das Versicherungssystem sind derzeit aufgrund des frühen Entwicklungsstadiums und des daher geringen Umfangs erbrachter Leistungen noch eng begrenzt. Wegen der starken Betonung der Ermittlung individueller Krankheitsrisiken und der Eigenverantwortung des Patienten in der individualisierten Medizin stellt sich insbesondere die Frage, wie die individuellen Krankheitsrisiken bei der Festlegung der Höhe der Beiträge und den im Krankheits- und Pflegefall gewährten Leistungen berücksichtigt werden bzw. werden sollten.

Dies ist im gegenwärtigen Krankenversicherungssystem, das die auf dem Solidarprinzip fußenden gesetzlichen Krankenkassen sowie die auf dem Äquivalenzprinzip beruhenden privaten Krankenversicherungen umfasst, zunächst primär für private Krankenversicherungen relevant. Für sie ist die richtige Zuordnung eines Antragstellers bzw. Versicherten zu einem Risikokollektiv entscheidend, da hiervon die Festlegung von erhöhten Risikotarifen, Leistungsbeschränkungen und -ausschlüssen oder die Verweigerung der Versicherung insgesamt abhängen. Daher sind für sie Verfahren der individualisierten Medizin grundsätzlich interessant, die in Aussicht

stellen, das Erkrankungsrisiko einer Person, welche in die Versicherung aufgenommen werden möchte, besser als bisher voraussagbar zu machen.

Sofern entsprechende Informationen von Versicherungen im Rahmen ihres Fragerechts erhoben werden dürfen, ist zu befürchten, dass sich Personen mit hohem Erkrankungsrisiko in größerem Maße als bisher

- nur noch zu für sie sehr ungünstigen Konditionen oder möglicherweise auch gar nicht mehr krankenversichern können;
- hohen (finanzielle) Hürden im Zugang zu gerade den Leistungen der individualisierten Medizin, von denen sie eventuell in besonderem Maße profitieren könnten, gegenübergestellt finden;
- in der gesetzlichen Krankenversicherung sammeln;
- keiner Testung mehr unterziehen, um der Versicherung keine daraus resultierenden bekannten Risiken mitteilen zu müssen.

Da in der gesetzlichen Krankenversicherung Beitragshöhe und Leistungsumfang nicht von den individuellen Krankheitsrisiken abhängig gemacht werden, stellt sich hier insbesondere die Frage danach, inwieweit Leistungen der individualisierten Medizin Bestandteil des Leistungskatalogs werden. Dies wird wesentlich davon abhängen, wie das Kriterium der Notwendigkeit ausgelegt werden wird und wie strenge Evidenzanforderungen an die wissenschaftlichen Daten gestellt werden, die bei derartigen Entscheidungen begutachtet werden. Zudem müssen sich gesetzliche Krankenkassen dahingehend positionieren, inwieweit sie der individualisierten Medizin Potenzial zumessen, Qualitäts- und Kostenziele in der medizinischen Versorgung zu erreichen und durch (begrenzte) Integration von Leistungen der individualisierten Medizin in ihr Angebot Vorteile im Wettbewerb der Krankenkassen untereinander erzielen zu können.

Eine breite Nutzung von biomarkerbasierten prädiktiv-probabilistischen Gesundheitsinformationen für das Gewähren bzw. Versagen von Krankenkassenleistungen bzw. für das Einfordern bestimmter gesundheitsbezogener Verhaltensweisen würde eine Einschränkung der Selbstbestimmung des Einzelnen darstellen, das gegen das Interesse der Solidargemeinschaft abgewogen werden muss. Hierfür ist zu legitimieren, unter welchen Bedingungen eine solche Einschränkung gerechtfertigt erschiene, und ob auch wirksame und ethisch angemessene Wege gewählt werden, um die Entscheidungen des Einzelnen zu beeinflussen. Für eine solche Legitimierung müsste im Einzelnen geklärt sein, ob die Maßnahme nachgewiesenermaßen wirksam ist, ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und ein akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweist. Diese Voraussetzungen sind zurzeit noch nicht gegeben. Auch der Ausschöpfung möglichst wenig restriktiver Wege zur Beeinflussung des Verhaltens Einzelner (z. B. durch Information und Beratung, Anreize statt Sanktionen), die dem Einzelnen noch größere Freiräume für subjektive Abwägungen lassen, sowie transparente Entscheidungsverfahren sind von großer Bedeutung.

Schlussfolgerungen, Gestaltungsbedarf und -optionen

Schaffung der Wissens- und Technologiebasis für eine individualisierte Medizin

Für die Weiterentwicklung der Wissens- und Technologiebasis in Richtung einer individualisierten Medizin zeichnen sich drei Handlungsfelder ab:

- Unterstützung bei der Strategiebildung: Hinsichtlich der künftigen Entwicklungspotenziale einer individualisierten Medizin bestehen kontroverse Einschätzungen und Unsicherheiten bei Akteuren in Unternehmen, Politik, Forschungseinrichtungen und Gesundheitswesen. Eine Unterstützung in der Strategiebildung durch systematische und längerfristige Vorausschau künftiger Entwicklungen unter Einbindung aller relevanten Stakeholder, aufbauend auf der 2007 vom Gesundheitsforschungsrat vorgelegten Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung, könnte diese Unsicherheiten verringern.
- Ausgestaltung der Forschung: Künftige Forschungsaufgaben lassen sich nur in multi- und interdisziplinärer, auch internationaler Kooperation bewältigen, die institutionenübergreifend erfolgen und strategisch ausgerichtet sein muss. Sie erfordert eine spezifische Forschungsinfrastruktur, z. B. umfangreiche Bio- und Datenbanken, die etabliert und langfristig betrieben werden müssen. Zudem sollten die schon begonnenen Bemühungen um Qualitätsstandards und Vereinheitlichungen in den kommenden Jahren weiterentwickelt und in der Forschungspraxis durchgesetzt werden.

  Bisher konnte nur ein eingeschränktes Spektrum der krankheitsassoziierten Varianten im menschlichen Genom erfasst werden. Um das noch lückenhafte Bild der krankheitsassoziierten genetischen Varianten zu komplettieren, sollten die Untersuchungen auch auf andere und mit geringerer Häufigkeit in Populationen vorkommende Varianten ausgedehnt werden.

  Zurzeit fokussieren die Forschungsarbeiten überwiegend auf einzelne Plattformen bzw. Biomarkertypen. In den kommenden zehn bis 15 Jahren besteht die Herausforderung darin, die zurzeit plattform- bzw. biomarkertypspezifischen separaten Wissensbestände mithilfe der Systembiologie zu integrieren und Werkzeuge zur inhaltlichen und problemorientierten Erschließung bereitzustellen. Es besteht ferner Bedarf nach systematischen Vorgehensweisen und rationalen Werkzeugen, die zur Auswahl derjenigen Biomarker beitragen, die den erheblichen Aufwand für die Weiterentwicklung zu klinisch einsetzbaren Tests und zur Nutzung in medizinischen Behandlungsverfahren lohnen.
- Erweiterung des Forschungsfokus auf Umwelt- und psychosoziale Faktoren: Seit der Initiierung großangelegter Genomforschungsprogramme wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert, ob diese Schwerpunktsetzung auch in dem Maße zu einer verbesserten medizinischen Versorgung – beispielsweise im Sinne einer individualisierten Medizin – beitragen kann, die den investierten

Ressourcen angemessen ist. Während der Erkenntnisgewinn einer auf genetische Krankheitsfaktoren ausgerichteten Forschung nicht bestritten wird, wird im Hinblick auf die Erreichung von Gesundheitszielen darauf verwiesen, dass der Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung multifaktorieller Krankheiten – im Vergleich zu Umweltfaktoren – eher gering bzw. über Gen-Umwelt-Interaktionen nur ein mittelbarer ist. Zurzeit wird der Erforschung genetischer Faktoren ein größerer Stellenwert eingeräumt als Umwelt- und psychosozialen Faktoren. Vor diesem Hintergrund sollte bei der künftigen Schwerpunktsetzung von Forschungsprogrammen geprüft werden, wie eine Ausweitung auf die Erforschung von Gen-Umwelt-Interaktionen, auf den Ausbau der technischen Möglichkeiten zur Erfassung von Umweltfaktoren und Expositionen sowie die Erforschung der Patienteneinstellungen und des -verhaltens in der individualisierten Medizin erfolgen kann.

Überführung in die klinische Anwendung

In den kommenden zehn bis 15 Jahren wird der Gestaltung der Übergangsphase von der Forschung zur Anwendung in der Routinegesundheitsversorgung zentrale Bedeutung für die künftige Entwicklung der individualisierten Medizin zukommen. In dieser Entwicklungsphase werden vor allem Daten zur Bewertung der analytischen Validität, der klinischen Validität bzw. des klinischen Nutzens der jeweiligen Anwendungen benötigt. Hierfür bedarf es jeweils eines mehrjährigen, nichtlinearen, interdisziplinären Multiakteurprozesses, um für die jeweiligen Testverfahren die zunächst nur rudimentär vorhandenen Daten und Wissensbestände schrittweise zu erweitern. Hier besteht Handlungsbedarf, Maßnahmen zu ergreifen, die sich darauf richten, die Wissensbasis zu generieren, die zur Bewertung von analytischer und klinischer Validität sowie klinischem Nutzen erforderlich ist. Dies beinhaltet vor allem

– eine systematische Vorausschau („horizon scanning“) und Priorisierung der zu bewertenden Tests und Verfahren;

– die Ressourcenbereitstellung und den Kapazitätsauf- und -ausbau für entsprechende Forschungsarbeiten und Bewertungsprozesse;

– die Methodenentwicklung voranzutreiben und den erst am Anfang stehenden Diskurs darüber fortzuführen, welcher Grad der Evidenzbasierung für welche gesundheitsbezogenen Entscheidungen als ausreichend anzusehen ist;

– das Spektrum der zur Verfügung stehenden Instrumente zu vergrößern, die geeignet sind, in Abhängigkeit von der sich schrittweise erweiternden Evidenz auch eine sich schrittweise erweiternde, aber dennoch begrenzte klinische Anwendung zu ermöglichen;

– eine enge Verzahnung der Forschung mit Entscheidungsprozessen, um zu gewährleisten, dass die Forschungsarbeiten konzeptionell geeignet sind, Antworten auf entscheidungsrelevante Fragen zu geben und dass diese auch in Entscheidungsprozesse einfließen.

Hierbei sind primär Forschungsförderer, Forschungseinrichtungen, Einrichtungen des Health Technology Assessment, in diesem Bereich aktive Unternehmen sowie Krankenkassen und wissenschaftliche und medizinische Fachgesellschaften angesprochen, entsprechende Maßnahmen zu ergreifen bzw. sich an ihnen zu beteiligen.

In jüngster Zeit wurden in Deutschland zahlreiche Maßnahmen implementiert, die zum einen den effizienten und effektiven Transfer von Ergebnissen der biomedizinischen (Grundlagen-)Forschung in die klinische Anwendung (translationale Forschung) generell stärken sollen, zum anderen aber auch konkret Ressourcen für die analytische und klinische Validierung von neuen molekularen Biomarkern bereitstellen. Diese sollten in Mittelfristperspektive daraufhin evaluiert werden, inwieweit sie einen wesentlichen Beitrag zu den skizzierten Herausforderungen geleistet haben.

Der translationalen Forschung kommt weit über die individualisierte Medizin hinaus große Bedeutung für die Überführung von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung und umgekehrt für die Einspeisung klinisch relevanter Fragestellungen in die Forschung zu. Sie hat große Relevanz für den medizinischen Fortschritt, die Wettbewerbsfähigkeit der medizinischen Forschung und der wissenschaftlich gesicherten Patientenversorgung, den Marktzugang für Medizintechnik- und Pharmafirmen und die Erreichung von Qualitäts- und Kostenzielen im Gesundheitswesen. In der letzten Zeit haben sich in der translationalen Forschung vielfältige Organisationsformen, Modelle und Instrumente entwickelt, die sich in ihrer Zielsetzung, den beteiligten Akteuren und der Finanzierung unterscheiden. Mit dem Ziel, die translationale Forschung weiterzuentwickeln und zu stärken, könnte die Durchführung einer Studie in Erwägung gezogen werden, die einen Überblick über die verschiedenen Typen gibt und deren Eignung für bestimmte Zielsetzungen sowie ihre Funktion im Prozess der translationalen Forschung analysiert.

Voraussetzung für die Marktzulassung neuer biomarkerbasierter Tests im Rahmen der individualisierten Medizin gemäß der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie (98/79/EC; IVD-Richtlinie) bzw. des Medizinproduktegesetzes ist der Nachweis der technischen Leistungsfähigkeit (analytische Validität) durch den Hersteller. Eine verbindliche Anforderung an den Hersteller, auch die klinische Validität nachzuweisen, besteht derzeit nicht. Da die EU-Kommission zurzeit eine Revision des Medizinprodukterechts durchführt, sollte auf Europäischer Ebene ausgelotet werden, inwieweit zumindest für bestimmte Tests in höheren Risikokategorien der Nachweis der klinischen Validität als Voraussetzung für die Marktzulassung in der IVD-Richtlinie gefordert werden sollte, um auf diesem Wege die Bereitstellung dieser für die Gesundheitsversorgung erforderlichen Daten zu gewährleisten. Über die konkrete Ausgestaltung der Anforderungen müsste dann eine Balance zwischen dem Schutz der Patienten und der öffentlichen Gesundheit und gleichzeitig dem raschen Ver-

fügbarmachen von neuen Tests in der Gesundheitsversorgung gefunden werden.

Darüber hinaus wäre zu prüfen, inwieweit ergänzend in nationalem Recht eine Akkreditierung sowie ein (Fach-) Arztvorbehalt eingeführt werden sollte, um auch eine hohe Qualität der Testdurchführung und Interpretation zu gewährleisten. Für genetische Untersuchungen und Analysen sind entsprechende Regelungen in dem vom Kabinett im August 2008 verabschiedeten Entwurf für ein Gendiagnostikgesetz bereits vorgesehen.

Patientenpräferenzen und -verhalten

Die individualisierte Medizin ist ein Forschungs- und Technologiegebiet, für das in hohem Maße auf die „Individualisierung“ im Sinne einer Maßschneiderung auf die Gegebenheiten und Präferenzen einzelner Personen rekurriert wird. Deshalb ist es besonders bemerkenswert, dass die sozialwissenschaftliche Forschung zu Patientenpräferenzen und ihrem (möglichen) Nutzungsverhalten der individualisierten Medizin bislang äußerst spärlich ist. Es besteht daher dringender Bedarf, das mögliche künftige Adressaten- und Nutzerverhalten frühzeitig im Forschungs- und Entwicklungsprozess der individualisierten Medizin zu erforschen. Die Ergebnisse lassen wesentliche Erkenntnisse erwarten, wie die Technik und die Rahmenbedingungen gestaltet werden sollten.

Von Kranken wird häufig gerade eine Medizin als „individuell“ empfunden, in der das Leben mit der Krankheit und die psychosoziale Dimension der Erkrankung im Arzt-Patient-Verhältnis thematisiert und Handlungsoptionen entwickelt werden. Eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin leistet hierzu jedoch keine unmittelbaren Beiträge. Möglicherweise könnten die psychischen Belastungen bei schweren Erkrankungen noch erhöht werden, wenn die Testverfahren der individualisierten Medizin prädiktiv-probabilistische Informationen liefern, deren Umsetzung in angemessenes lebensweltliches Handeln sehr schwierig ist. Vor diesem Hintergrund sollten diese Leistungen der individualisierten Medizin in Kontexten erbracht werden, in denen die Betroffenen durch „sprechende Medizin“ und psychosoziale Beratung unterstützt werden können.

Prävention

Im Kontext der individualisierten Medizin werden häufig Zukunftspotenziale für die Prävention postuliert. Sie gründen sich wesentlich auf die Annahme, dass in absehbarer Zeit für jedes Individuum eine personalisierte Ermittlung des Erkrankungsrisikos auf Basis der Kenntnis prädisponierender Gene oder anderer prädiktiver Biomarker durchgeführt werden könne, um die betreffenden Personen in die Lage zu versetzen, Eigenverantwortung für die Gesundheit in Kenntnis ihres Erkrankungsrisikos zu übernehmen und präventive Maßnahmen zu ergreifen. Allerdings sind bislang weder entsprechend valide Testverfahren verfügbar, noch ist die Annahme in Bezug auf das Patientenverhalten empirisch abgesichert. Somit ist noch erheblicher Forschungsbedarf zum Patientenverhalten zu konstatieren.

Vor diesem Hintergrund sind die Realisierungschancen der Vision skeptisch zu beurteilen, die die biomarkerbasierte Ermittlung von Erkrankungsrisiken als wesentlichen Treiber für einen Umbau des derzeit auf die akutmedizinische Versorgung ausgerichteten Gesundheitssystems in ein auf Prävention ausgerichtetes System darstellt.

Zudem sollte aus dem möglichen Einbezug von genetischen Faktoren in die Identifizierung von Risikopersonen für Präventionsmaßnahmen nicht ohne Weiteres abgeleitet werden, dass sich hieran unbedingt eine Verhaltensprävention in der Verantwortung des einzelnen Individuums anschließen müsste. Vielmehr sollte sich die Konzeption der sich anschließenden Intervention nach den jeweiligen Anteilen der unterschiedlichen Risikofaktoren und Wirkungsmechanismen richten, die das Auftreten der Krankheit erklären, und auch den Grad ihrer Beeinflussbarkeit durch das Individuum berücksichtigen.

Information und Aufklärung

Bereits heute werden einige Verfahren mit fragwürdigem klinischem Nutzen angeboten, und zwar bevorzugt gesundheitsbewussten, bildungsnahen, wohlhabenden Personen. Einzelfallbezogen und unter Berücksichtigung persönlicher Präferenzen kann ein Nutzen jedoch vorhanden sein. Individuen stehen daher vor der persönlichen Entscheidung für oder gegen den Einsatz bzw. die Inanspruchnahme entsprechender Leistungen. Hierfür müssten ärztlichem Personal sowie Patientinnen und Patienten ausreichende Informationen zugänglich gemacht werden.

Im Sinne des Verbraucherschutzes wäre es wünschenswert, neutrale, allgemeinverständliche und zielgruppengerechte Informationen bereitzustellen, um einer Irreführung über den möglichen Nutzen dieser Tests entgegenzuwirken und eine informierte, autonome Entscheidung in Kenntnis der gesamten Sachlage zu ermöglichen. Medizinische Fachgesellschaften und neutrale Stellen der Patienteninformation (z. B. die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung) sollten entsprechende Informationen über konkrete Anwendungen der individualisierten Medizin anbieten, und zwar bereits in der Frühphase ihres Angebots auf dem Markt. Dies betrifft aktuell beispielsweise Genotypisierungen, welche die Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos für komplexe Krankheiten in Aussicht stellen, und die Gewinnung und Einlagerung von Nabelschnurblut.

Zu prüfen wäre, ob die zuständigen Behörden im Vollzug in stärkerem Maße Auslobungen, Produktkennzeichnungen, Produktinformationen und Werbematerial für biomarkerbasierte Tests auf Korrektheit, Vollständigkeit und faire Darstellung der Stärken und Nutzen, Schwächen und Risiken sowie Wissenslücken prüfen könnten, um die Nutzer vor falschen und irreführenden Angaben zu schützen.

Wegen der teilweise komplexen und heterogenen Distributionspfade für biomarkerbasierte Tests gelangen dem Test beigegebene Produktinformationen nicht notwendi-

gerweise zu den veranlassenden Ärzten und Patienten. Zu prüfen wäre die Option eines internetbasierten Registers, in dem entsprechende Informationen hinterlegt werden sollten. Da diese Informationen bereits weitgehend in den Dossiers enthalten sind, die den Zulassungsbehörden vom Antragsteller mit dem Ziel der Zulassung eingereicht werden, könnte ein solches Register möglicherweise bei den zuständigen Behörden angesiedelt sein. Dies würde jedoch eine Anpassung des Medizinprodukterechts erforderlich machen, da die Dossiers der Geheimhaltung unterliegen und auch Zusammenfassungen bzw. Auszüge daraus nicht veröffentlicht werden dürfen.

Genetische und prädiktive Gesundheitsinformationen

Genombasierte Tests, genetische Diagnostik und insbesondere prädiktive Gentests nehmen in der individualisierten Medizin eine prominente Stellung ein. In langjährigen Debatten wurde darüber Konsens erzielt, dass grundsätzlich Regelungsbedarf für die Gendiagnostik besteht, und es wurde im August 2008 ein Entwurf für ein entsprechendes Gendiagnostikgesetz vom Kabinett verabschiedet. Aus den im Rahmen dieser Studie durchgeführten Analysen lassen sich keine Hinweise darauf ableiten, die gegen den Abschluss dieses weitvorangeschrittenen Gesetzgebungsprojekts zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund eines Infragestellens des exzeptionellen Status genetischer Informationen sprächen. Es zeichnen sich jedoch in mittelfristiger Perspektive neue Aspekte ab, die noch der vertiefenden Analyse und des Diskurses bedürfen.

Im Gesetzentwurf zu einem Gendiagnostikgesetz vom August 2008 fallen nicht nur genetische Analyseverfahren, sondern auch Analyseverfahren für Genprodukte (RNA, Proteine, Metabolite) in den Regelungsbereich, sofern auch sie genetische Eigenschaften feststellen. Es bliebe zu beobachten, inwieweit sich die im Gesetzentwurf vorgesehene Differenzierung zwischen diagnostischen Untersuchungen einerseits und prädiktiv-probabilistischen Untersuchungen andererseits bei komplexen Krankheiten als angemessen und praktikabel erweisen wird. Der Diskurs darüber, welche Differenzierungskriterien anzulegen sind, sollte aufbauend auf diesen Erfahrungen fortgeführt werden. Darüber hinaus wurde insbesondere durch die Stellungnahmen des Nationalen Ethikrates zu prädiktiven Gesundheitsinformationen eine perspektivische medizinethische und rechtspolitische Diskussion angestoßen zu der Frage, inwieweit der bislang auf prädiktive genetische Informationen fokussierte Diskurs auch um prädiktive nichtgenetische Gesundheitsinformationen zu erweitern ist. Diese noch im Anfangsstadium befindliche Debatte sollte fortgeführt werden.

Zurzeit findet eine sehr dynamische Technologieentwicklung bei den Verfahren zur DNA-Sequenzierung statt mit dem Ziel, komplette Genome einzelner Organismen zu einem Bruchteil der bislang erforderlichen Kosten und des Zeitaufwandes zu sequenzieren. Diese Verfahren bergen große Potenziale für neuartige Forschungsansätze und -fragen in den Lebenswissenschaften. Dies weist zum einen auf den Bedarf zur gesetzlichen Regelung von genetischen Untersuchungen und Analysen und des Umgangs mit genetischen Proben und Daten zu Forschungszwecken hin. Zugleich zeichnet sich ab, dass ethische und rechtliche Prinzipien, die bislang für den Umgang mit genetischen Informationen wegleitend sind, in der bisher praktizierten Form nicht mehr anwendbar bzw. gewährleistbar sein könnten. Deshalb sollte eine Studie in Erwägung gezogen werden, in der die Potenziale der neuen Hochleistungssequenzierungstechnologien sowie ihre ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Implikationen analysiert werden.

Akzentverschiebungen im gesellschaftlichen Diskurs

Die mit der individualisierten Medizin in Aussicht gestellten biomarker- und genombasierten Untersuchungsmöglichkeiten zur Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken sind mit einer bemerkenswerten Akzentverschiebung im Diskurs verknüpft. Hatten bislang Solidarität mit und Nichtdiskriminierung von Kranken und Rechte des Einzelnen auf Selbstbestimmung einen hohen Stellenwert, so werden zunehmend Leitbilder der Verantwortung und der bürgerlichen Mündigkeit angeführt, um Personen stärker im Hinblick auf ihre Verantwortung für Dritte und für eine Solidarität mit der Gemeinschaft in die Pflicht zu nehmen, sei es im Kontext der Bereitstellung von Körpersubstanzen und Informationen für Forschungszwecke, der Durchführung populationsweiter Screeningmaßnahmen, der Einflussnahme auf das individuelle Gesundheitsverhalten, der Legitimierung von Zuzahlungen für Gesundheitsleistungen oder der Ausgestaltung von Krankenversicherungskonditionen. Wie weit diese Inpflichtnahme von Personen gehen darf, wie sie legitimiert werden kann und welche wirksamen und ethisch angemessenen Wege zu wählen sind, um die Entscheidungen des Einzelnen zu beeinflussen, wird in den kommenden Jahren immer wieder Gegenstand der gesundheitspolitischen Diskussionen, auch im Kontext der individualisierten Medizin, sein. Diese Debatte sollte intensiv fortgeführt werden.

I. Einleitung

Seit einigen Jahren werden wissenschaftlich-technologische Entwicklungen vorangetrieben, die zu einer „Individualisierung“, d. h. einer besseren Maßschneiderung von Gesundheitsleistungen auf die spezifischen Gegebenheiten beim einzelnen Patienten beitragen könnten. Zu diesen Entwicklungslinien zählen beispielsweise

– die prädiktive Gendiagnostik, die individuelle, genetisch bedingte Krankheitsdispositionen bereits vor dem Auftreten körperlicher Symptome diagnostizieren und damit neue Präventions- und Interventionsmöglichkeiten eröffnen kann;

– die Pharmakogenetik, die individuelle Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteltherapien bei der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung und der Medikamentenanwendung berücksichtigt;

– „Tissue Engineering“ bzw. die regenerative Medizin, die körpereigenes Ersatzmaterial für neuartige Transplantations- und Zelltherapien verwendet;

– „Rapid Prototyping“ in der Produktionstechnik, das beispielsweise die Fertigung individuell angepasster Prothesen und Implantate ermöglicht.

Diese Trends spiegeln sich auch in der Zunahme der wissenschaftlichen Literatur zum Thema individualisierte Medizin wider. So zeigt eine bibliometrische Analyse von Fachpublikationen in der Literaturdatenbank Scopus ein starkes Wachstum der jährlich publizierten Arbeiten zur individualisierten Medizin. Im Vergleich hierzu weist der Gesamtbereich der Lebenswissenschaften eine geringere Dynamik auf (Abbildung 1).

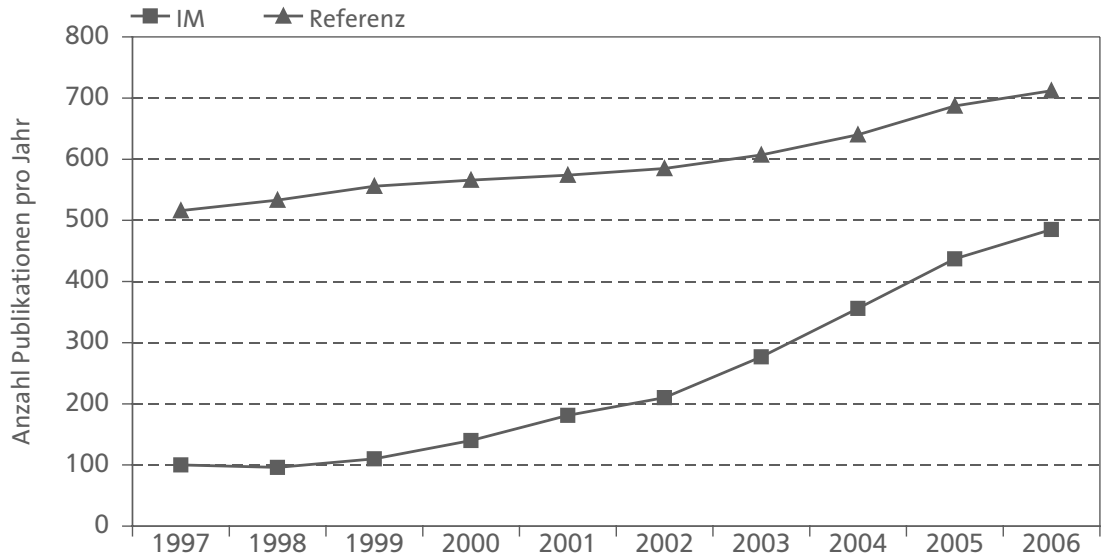
Auch in aktuellen Zukunftsstudien ist die individualisierte Medizin ein prominentes Thema. Dies zeigt sich beispielsweise in einer Metaanalyse von internationalen Zukunftsstudien zum Thema Gesundheit (Reiß et al. 2004) oder auch in der aktuellsten Delphi-Zukunftsstudie aus Japan, in der ein eigenes Szenario „Personalized Medicine“ präsentiert wird (National Institute of Science and Technology Policy 2005, S. 61). Die kürzlich veröffentlichte Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung weist die individualisierte Medizin als Querschnittsthema aus und charakterisiert sie als ein Kernthema der internationalen Forschung, dem ein hohes wirtschaftliches Potenzial sowohl für die Entwicklung neuer Therapien als auch für Früherkennungsmethoden und Labordiagnostik beigemessen wird (Gesundheitsforschungsrat des Bundesministeriums für Bildung und Forschung 2007, S. 116). In den USA hat der Minister für Gesundheit (Secretary of the Department of Health and Human Services) im April 2007 „Personalized Health Care“ als eine von insgesamt neun Prioritäten seines Ministeriums vorgestellt (Fox 2007a; http://www.hhs.gov/myhealthcare/; U.S. DHHS 2007). Inzwischen wurden erste Firmen gegründet, die auf das Individuum zugeschnittene DNA-Analysen und deren Interpretation für Gesundheit, Prävention und Wellness anbieten (Brenner 2007). Ebenso wurde die Industrielobbygruppe „Personalized Medicine Coalition“ gegründet, die sich zum Ziel gesetzt hat, Entscheidungsträger über die individualisierte Medizin und Handlungsbedarf zu ihrer Implementierung zu informieren (Abrahams et al. 2005; Munroe 2004; The Personalized Medicine Coalition 2006).

Trotz dieser vielfältigen Aktivitäten stellt sich das derzeit erkennbare Bild einer auf individualisierter Medizin basierenden möglichen künftigen Gesundheitsversorgung wenig differenziert dar. Meist wird sehr pauschal argumentiert und auf einzelne Entwicklungslinien, beispielsweise die Pharmakogenetik, abgehoben. Eine systematische Zusammenstellung der wesentlichen wissenschaftlich-technologischen Entwicklungen und ihrer Implikationen ist bisher nicht verfügbar.

Ziel dieses Zukunftsreports ist es somit, die Debatte über die individualisierte Medizin bereits in einem Frühstadium der Entwicklung qualitativ voranzubringen und aufzuzeigen, welche Perspektiven und Implikationen sich für die kommenden zehn bis 20 Jahre ergeben. Mit einem

Abbildung 1

Zeitliche Entwicklung wissenschaftlicher Publikationen zur individualisierten Medizin (IM) im Vergleich zu den Lebenswissenschaften (Referenz, Angabe in 1 000 Publikationen)



Quelle: eigene Recherche 2007

Schwerpunkt auf den Lebenswissenschaften soll analysiert werden,

- welche Entwicklungslinien in den Lebenswissenswissenschaften zu einer individualisierten Medizin beitragen können, und wie der aktuelle Stand der Technik und Entwicklungstrends einzuschätzen sind;
- welche Implikationen sich aus einer Nutzung dieser Technologien für eine individualisierte Medizin ergeben könnten;
- welche Implikationen umgekehrt für die Technikentwicklung und die Einbettung dieser Techniken in das zukünftige Gesundheitsversorgungssystem resultieren, wenn sie einen Beitrag zu einer individualisierten Medizin leisten sollen.

Diese Aspekte werden insbesondere im Hinblick auf Wissenschaft, medizinische Versorgung, Unternehmen und Krankenversicherung untersucht. Insgesamt wird eine Systemperspektive eingenommen, die die handelnden Akteure mit einbezieht und fördernde und hemmende Faktoren für die künftige Entwicklung einer individualisierten Medizin berücksichtigt.

Da es bisher keine allgemein übliche Definition der individualisierten Medizin gibt, wurde für diese Studie die folgende Abgrenzung gewählt. Der erste Strang umfasst solche wissenschaftlich-technischen Entwicklungen, die zum Ziel haben, auf den einzelnen Patienten maßgeschneiderte therapeutische oder auch präventive Interventionen im Sinne von Unikaten bereitzustellen. Hierzu zählen beispielsweise Zelltherapien auf der Basis patienteneigener Zellen oder auch Prothesen und Implantate, die jeweils als Einzelstücke für Patientinnen und Patienten gefertigt werden.

Der zweite wissenschaftlich-technologische Strang beruht auf der Erkenntnis, dass die Veranlagung zur Ausbildung bestimmter Krankheiten, die Krankheitsentstehung und der Krankheitsverlauf durch ein komplexes Zusammenspiel von Genen, Umweltfaktoren (z. B. Ernährung, Exposition gegenüber Umweltschadstoffen, Krankheitserregern), Lebensführung und sozialem Status sowie von Interventionen (z. B. Medikamentengabe) bestimmt wird. Die Ausprägung dieser Faktoren unterscheidet sich von Individuum zu Individuum. Mithilfe geeigneter Biomarker soll hier eine über den Status quo hinausgehende, verbesserte Stratifizierung der Patientenpopulationen im Hinblick auf die jeweilige klinische Fragestellung erreicht werden. Das Konzept einer individualisierten Medizin in diesem Sinne geht davon aus, dass entsprechende Verfahren auf allen Stufen der Gesundheitsversorgung zum Tragen kommen können. Dies reicht vom Screening mit dem Ziel der Detektion von Krankheitsdispositionen und der individuellen Risikospezifizierung über die Krankheitsdiagnose, die Bewertung der Krankheitsprognose, die Auswahl geeigneter Therapieoptionen bis zur Therapieverlaufskontrolle und Nachsorge.

Als weitere Abgrenzung des Themas wird die individualisierte Medizin in diesem Zukunftsreport ausschließlich im Kontext der wissenschaftlich orientierten, evidenzbasierten Medizin (Schulmedizin) (Lambert 2006; Sackett et al. 1996) betrachtet. Ansätze der Komplementär- und Alternativmedizin, wie z. B. die Homöopathie und die anthroposophische Medizin werden explizit nicht betrachtet, selbst wenn sie ihrem Verständnis nach und auch in der Wahrnehmung durch Patientinnen und Patienten in besonderem Maße „individualisiert“ sind (Marstedt/Moebus 2002). Diese Schwerpunktsetzung soll jedoch nicht als Wertung gegenüber Ansätzen der Komplementär-/Alternativmedizin verstanden werden. Ein Vergleich dieser Medizinformen ist jedoch nicht Gegenstand dieser Studie.

Der vorliegende Zukunftsreport zur individualisierten Medizin knüpft an aktuelle TAB-Berichte zur Gendiagnostik, Pharmakogenetik und zu Biobanken an (TAB 2000, 2005 u. 2006). Diese Studien befassen sich mit der individuell unterschiedlichen genetischen Ausstattung der Menschen und deren Implikationen für genetisch (mit)bedingte Krankheiten und Pharmakotherapien. Der Zukunftsreport erweitert diese Perspektive, indem auch andere individuell unterschiedlich ausgeprägte Faktoren als genetische einbezogen werden. Außerdem werden neben der Molekulargenetik weitere Wissenschafts- und Technologiegebiete wie z. B. die Systembiologie, Nutrigenomik, Nanotechnologie oder auch bildgebende Verfahren in die Analyse einbezogen. Andererseits wird das Thema Pharmakogenetik, das zum Kernbereich der individualisierten Medizin zählt, nicht vertieft, da hierzu bereits eine aktuelle Studie vorliegt (TAB 2005).

Der Zukunftsreport zur individualisierten Medizin gliedert sich wie folgt: Zunächst werden Treiber, Visionen und Potenziale einer individualisierten Medizin vorgestellt (Kap. II). Anschließend werden wesentliche wissenschaftliche Entwicklungslinien in der individualisierten Medizin diskutiert (Kap. III). Zur besseren Veranschaulichung der individualisierten Medizin wird das Thema durch drei Fallstudien vertieft (Diabetes, Kap. IV; Verringerung von Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen bei älteren Menschen und Kindern, Kap. V; Zelltherapien mit Nabelschnurblutstammzellen, Kap. VI). Die Diskussion der Implikationen einer künftigen individualisierten Medizin konzentriert sich auf die Bereiche Forschung und medizinische Versorgung (Kap. VII), Gesundheitswirtschaft (Kap. VIII) sowie Krankenversicherung (Kap. IX). Im abschließenden Kapitel werden Schlussfolgerungen und Handlungsoptionen abgeleitet (Kap. X).

II. Treiber, Visionen und Potenziale

1. Treiber medizinischer Bedarf

Krankheiten kommen durch ein komplexes Zusammenspiel vielfältiger Faktoren zustande. Zu dieser Erkenntnis tragen zahlreiche Disziplinen der Medizin und der Lebenswissenschaften bei, wie z. B. Medizin und Epidemiologie, Umweltmedizin, molekulare Medizin und Humangenomforschung, Immunologie, Pharmakologie sowie Ernährungsforschung und -medizin. Zu den Faktoren, die die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten beeinflussen, zählen verschiedene Umweltfaktoren und -einflüsse, Lebensführung und Lebensstil, Ernährung, genetische

Faktoren und Unterschiede in der Genexpression und -regulation, psychische Faktoren sowie der Sozialstatus mit dem damit verbundenen sozialen Umfeld und den sozial geprägten Kompetenzen. Auch Alter, Geschlecht und Rasse sind relevant. Diese Einflussfaktoren unterscheiden sich zum einen von Krankheit zu Krankheit in ihrer Bedeutung. Zum anderen kann ihre Ausprägung von Individuum zu Individuum sowie innerhalb eines Individuums in Abhängigkeit von der Zeit (z. B. im Verlaufe der Individualentwicklung; Kinder sind in anderem Maße anfällig für Krankheiten als Erwachsene), vom Immunstatus, von der Ernährung, vom Auftreten von Begleiterkrankungen sowie von Art und Ausmaß der medikamentösen Behandlung variieren. Es ist somit davon auszugehen, dass in Bezug auf die krankheitsverursachenden Einflussfaktoren einerseits krankheitsspezifische Profile vorliegen, die andererseits individuenspezifisch, abhängig von Zeit und Umwelt, variabel moduliert werden.

Dies trifft insbesondere auf sogenannte komplexe oder multikausale Krankheiten zu. In den Industrieländern stellen multikausale Krankheiten eine wachsende Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar. Hierzu zählen beispielsweise Krebserkrankungen, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Meist handelt es sich hierbei um chronische Krankheiten, bei denen keine endgültige Heilung, sondern bestenfalls eine Linderung der Symptome bei insgesamt im Vergleich zum gesunden Menschen verringerter Lebensqualität möglich ist. Die Behandlung dieser nach ihrem Auftreten in der Regel lebenslang bestehenden Krankheiten ist teuer, sodass zusammen mit der steigenden Inzidenz und Prävalenz dieser Krankheiten auch eine erhebliche Belastung der sozialen Sicherungssysteme einhergeht (Goldman et al. 2005). Die bereits heute zunehmende Inzidenz und Prävalenz solcher Krankheiten wird sich künftig durch die demografische Entwicklung noch verschärfen, da die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Erkrankung und auch der Mehrfacherkrankung (Multimorbidität) mit dem Lebensalter zunimmt. Zudem ist zu beobachten, dass sich das Auftreten multifaktorieller Krankheiten bzw. ihrer Risikofaktoren zu jüngeren Lebensjahren hin verschiebt (z. B. bei Diabetes).

In der Medizin ist seit Langem bekannt, dass Menschen ganz offenbar interindividuelle Unterschiede aufweisen, die mitbestimmen, ob und wann ein Mensch erkrankt, ob die Krankheit einen leichten oder schweren Verlauf nimmt, und inwieweit die betreffende Person auf bestimmte Therapien (z. B. Medikamente) anspricht. Insbesondere durch die epidemiologische Forschung sind zahlreiche solcher Risikofaktoren bekannt, anhand derer eine Stratifizierung der Bevölkerung nach ihrem Erkrankungsrisiko vorgenommen werden kann. Allerdings werden diese statistischen Korrelationen zwischen dem Vorliegen von Risikofaktoren und dem Auftreten und dem Verlauf von Krankheiten an großen Gruppen gewonnen und lassen für den einzelnen Patienten in der Regel nur prädiktiv-probabilistische Aussagen zu, aber keine sichere Prognose, ob er zu derjenigen Gruppe gehört (Fierz 2004). Dabei bedarf es im Sinne einer evidenzbasierten Medizin insbesondere der klinischen Erfahrung des Arztes und der Integration der Präferenzen der Patienten, um die bestmögliche externe Evidenz in eine für den individuellen Patienten bedarfsgerechte Therapieentscheidung umzusetzen (Sackett et al. 1996).

Somit wird in der Medizin schon immer versucht, die individuell vorliegende Ausprägung der Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Dabei ist sie aber naturgemäß in ihren Möglichkeiten begrenzt. Diese Begrenzung rührt einerseits daher, dass die Einflussfaktoren, dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechend, nur teilweise bekannt sind, zum anderen aber auch die individuelle Ausprägung der jeweiligen (bekannten) Einflussfaktoren nicht immer mit vertretbarem Aufwand ermittelt werden kann. Andererseits begünstigt derzeit eine starke Spezialisierung in einzelne medizinische Fachrichtungen die Fokussierung auf wenige, der eigenen Fachdisziplin entsprechende Einflussfaktoren. In der Konsequenz können die individuell wirksamen Einflussfaktoren nur teilweise bei Diagnose und Therapie berücksichtigt werden.

Bei allen Fortschritten der Medizin in den letzten Jahrzehnten weisen etablierte Interventionen in vielen Fällen nur eine begrenzte Wirksamkeit auf. Dies gilt insbesondere für die chronischen Erkrankungen, ist aber nicht auf sie begrenzt. Hierfür kommen zahlreiche Ursachen in Betracht, die im Folgenden näher ausgeführt werden:

– Intervention ist unzureichender Ersatz der geschädigten Körperfunktion: Verschiedene Interventionen zielen darauf ab, geschädigte Körperfunktionen zu ersetzen. Hierzu zählen beispielsweise Organtransplantate, Implantate und Prothesen oder medikamentöse Therapien, die fehlende Metabolite oder körpereigene Substanzen ersetzen sollen, wie z. B. Insulin bei Diabetes. In der Regel können die genannten Interventionen die geschädigte Körperfunktion aber nur unvollkommen ersetzen, haben Nebenwirkungen und erhöhen das Risiko für Folgeerkrankungen und Komplikationen.

– Zu spät einsetzende Diagnose und Intervention: In der Regel werden Krankheiten erst diagnostiziert und Interventionen verabreicht, wenn klinische Symptome auftreten. Bei vielen chronischen Erkrankungen ist zu diesem Zeitpunkt aber bereits eine irreversible Gewebeschädigung eingetreten (z. B. Diabetes, Alzheimerkrankheit), sodass selbst potenziell wirksame Interventionen keine Heilung mehr herbeiführen bzw. das Fortschreiten der Erkrankung verhindern könnten. Ansatzpunkte werden darin gesehen, die Krankheit bereits in einem Frühstadium zu erkennen, zu dem die irreversible Gewebeschädigung erst zu einem geringen Maße erfolgt ist, um durch frühzeitig einsetzende Interventionen den Krankheitsverlauf noch günstig beeinflussen zu können.

– Symptomatische Interventionen: Trotz intensiver Erforschung sind bei vielen Krankheiten die Ursachen und Mechanismen nicht bzw. nur unzureichend bekannt, und die Interventionen wurden empirisch entwickelt und stellen eine symptomatische Behandlung dar. Einem klinisch einheitlichen Krankheitsbild können aber durchaus sehr unterschiedliche Krankheits-

ursachen und Krankheitsmechanismen zugrunde liegen, die jeweils unterschiedliche Interventionen erfordern würden. Ein Beispiel hierfür ist Lungenkrebs bei Nichtrauchern, bei dem epidemiologische, klinische und molekularbiologische Erkenntnisse darauf hinweisen, dass es sich hierbei um eine grundsätzlich andere Erkrankung als den durch Tabakkonsum hervorgerufenen Lungenkrebs handelt (Sun et al. 2007). Umgekehrt können dieselben Symptome auch über verschiedene Pfade hervorgerufen werden, wobei Interventionen möglicherweise nur auf einen Pfad wirken, auf einen anderen aber nicht. Hier besteht häufig Bedarf nach Interventionen, die an mehreren Wirkorten zugleich ansetzen. Und schließlich unterscheiden sich auch Patienten in ihrer Ansprache auf die Behandlung. Ein prominentes Beispiel ist die Pharmakogenetik, bei der Unterschiede in der genetischen Ausstattung die Verstoffwechselung bestimmter Medikamente signifikant beeinflussen (Eichelbaum et al. 2006; Kirchheiner et al. 2006; Shastry 2005).

– Qualitätsmängel bei der Behandlung, Über-, Unter- und Fehlversorgung.

– Unzureichende Kompetenz und Motivation der Patienten, Interventionen angemessen durchzuführen: Die Durchführung von Interventionen gemäß der ärztlichen Verordnung wird allgemein als Therapietreue der Patienten oder auch Compliance oder Adhärenz bezeichnet (Bührlen 2003). Zahlreiche Faktoren tragen dazu bei, dass Interventionen nicht der ärztlichen Verordnung entsprechend durchgeführt werden. Zu den wichtigsten gehören die Vermeidung von bzw. Angst vor Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten, fehlende Wirksamkeit bzw. nichtwahrgenommene Wirksamkeit, subjektive Einschätzung von Bedarf und Wirksamkeit der Intervention. Zudem zeigen Studien, dass die Compliance bei solchen Erkrankungen besonders gering ist, die (zunächst) symptomlos oder symptomarm verlaufen, wie z. B. hoher Blutdruck, Osteoporose oder Diabetes (Bührlen 2003, S. 13). In den letztgenannten Fällen sind die Einschränkungen in Lebensstil und Lebensqualität durch die verordnete Intervention aus Sicht der Patienten häufig unverhältnismäßig groß, auch in Relation zu den Krankheitssymptomen, sodass diese Umstellung nicht dauerhaft durchgehalten werden kann.

– Fehlender Zugang zu wirksamen Interventionen: Zum einen sind bestimmte Gruppen in der Bevölkerung in Bezug auf gruppenspezifische Faktoren, die das Krankheitsgeschehen beeinflussen, systematisch untererforscht (z. B. Arzneimittelwirkungen bei Kindern, Arzneimittelwechselwirkungen bei multimorbiden und älteren Menschen [Mallet et al. 2007; Pelkonen 2007], Frauen [Regitz-Zagrosek/Lehmkuhl 2006, S. 61]). Zum anderen ist ein Zusammenhang zwischen der sozialen Ungleichheit einerseits und dem Gesundheitszustand andererseits zu konstatieren (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2005, S. 61 ff.), was darauf hinweist, dass mit prinzipiell verfügbaren Interventionen die eigentlichen Zielgruppen aus verschiedenen Gründen nicht erreicht werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus sowohl medizinischer als auch gesellschaftlicher Bedarf, den zuvor angeführten Aspekten durch wirksamere Interventionen Rechnung zu tragen. Damit verbunden ist zudem die Erwartung, den durch medizinische Interventionen möglichen Gewinn an Lebensqualität zu erhöhen, aber zugleich auch die Kosten zu senken. Ansatzpunkte liegen in

– der Erhöhung der Wirksamkeit bestehender therapeutischer, präventiver und rehabilitativer Interventionen bzw. der Einführung neuer Interventionen mit erhöhter Wirksamkeit;

– der Vermeidung chronischer Krankheiten durch Präventionsmaßnahmen bzw. durch zeitliche Verzögerung des Zeitpunkts des Auftretens dieser Erkrankungen („healthy ageing“) (Surcke et al. 2005);

– der systematischen Erforschung und Berücksichtigung des Krankheitsgeschehens und der Gesundheitsbedürfnisse bislang vernachlässigter Subpopulationen der Bevölkerung.

2. Treiber in Wissenschaft und technologischer Entwicklung

Der Abschluss der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms und die daran anschließende Postgenomforschung brachten Spekulationen und Erwartungen über den Nutzen dieser großangelegten Forschungsarbeiten für die medizinische Versorgung mit sich. Hierbei nimmt die individualisierte Medizin eine prominente Stellung ein.

Die Erwartungen betreffen in erster Linie die Erweiterung des Kenntnisstands über die Einflussfaktoren auf die menschliche Gesundheit. Die molekulare medizinische Forschung soll Methoden und Verfahren bereitstellen, die die bisherigen Möglichkeiten der Analyse von krankheitsrelevanten Einflussfaktoren signifikant erweitern bzw. für einige Faktoren überhaupt erst ermöglichen. Hierbei stehen zunächst genetische Faktoren im Mittelpunkt der Forschungsanstrengungen. Wegen der komplexen Gen-Umwelt-Interaktionen ist eine Erweiterung über die Analyse genetischer Faktoren hinaus zumindest auch auf die funktionelle Genomik erforderlich, welche die Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik und Metabonomik umfasst. Die Systembiologie stellt experimentelle und konzeptionelle Ansätze zur Integration der Informationen der verschiedenen Komplexitätsebenen zur Verfügung (Hood et al. 2004).

Durch eine solche molekulare medizinische Forschung können die Kenntnisse über molekulare und genetische Marker und ihr Zusammenspiel erweitert werden sowie Krankheitsursachen und -mechanismen auf molekularer Ebene charakterisiert werden. Ein auf diese Weise ermitteltes umfassendes Verständnis der Entstehung, des Verlaufs von Krankheiten und der Wirkungsweise von Interventionen auf molekularer Ebene wird als Basis für verbesserte Diagnose- und Therapiemöglichkeiten und -entscheidungen angesehen. Vor diesem Hintergrund wird an die Post-

genomforschung die Erwartung gerichtet, dass sie letztlich eine qualitativ hochwertigere bzw. bedarfsgerechtere Versorgung als bisher ermöglichen soll, indem individuell wirksame Krankheitsfaktoren in stärkerem Maße berücksichtigt werden können.

3. Treiber Patientenorientierung

Bedingt durch die besondere Marktsituation im Gesundheitswesen, in der Patienten zwar Gesundheitsleistungen in Anspruch nehmen („konsumieren"), die Entscheidung über die Gesundheitsleistung in der Regel aber durch das behandelnde ärztliche Personal getroffen wird und die Vergütung dieser Leistung durch Krankenversicherungen erfolgt, tritt der Patient in verschiedenen Rollen auf, nämlich als Patient bzw. Nutzer, Versicherter und Bürger. Jede Rolle kann jeweils andere, auch widersprüchliche Interessen und Präferenzen beinhalten (Francke/Hart 2001): Als Bürgerinnen und Bürger sind Patienten auf einer grundsätzlichen Ebene an der Struktur des Gesundheitswesens, dem Versorgungsumfang und der Qualität interessiert. Als Versicherte in gesetzlichen oder privaten Krankenversicherungen sind sie Beitragszahler und (potenzielle) Leistungsempfänger zugleich und deshalb insbesondere an der Wirtschaftlichkeit der Leistungserbringung und einer effektiven und effizienten Versorgung interessiert. Patientinnen und Patienten sind schließlich von Krankheit individuell Betroffene, die bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen primär Qualitäts-, teilweise aber auch Wirtschaftlichkeitsinteressen auf individueller und Systemebene haben.

Im Vergleich zu anderen Akteuren ist die Stellung der Patientinnen und Patienten im Gesundheitssystem eher schwach. Auf der Mikroebene der Patienten-Arzt-Beziehung ist zwar das früher vorherrschende paternalistische Verhältnis weitgehend von partnerschaftlicheren Modellen, z. B. dem des „shared decision-making", abgelöst worden (Klemperer 2005a u. 2005b), doch bleibt trotzdem noch ein Spannungsverhältnis zwischen dem Heilauftrag des Arztes einerseits und dem Selbstbestimmungsrecht der Patienten über Körper und Gesundheit andererseits bei gleichzeitigen Informationsasymmetrien bestehen. Auf der Meso- und Makroebene gilt Deutschlands Gesundheitssystem im internationalen Vergleich als noch wenig patientenorientiert, da es bei der Repräsentanz von Patienteninteressen in gesundheitspolitischen Entscheidungen noch am Anfang steht (Dierks et al. 2006; Francke/Hart 2001; Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 2001, S. 144 ff.).

Allerdings ist seit mehreren Jahren im internationalen und nationalen gesundheitswissenschaftlichen und -politischen Diskurs ein Wandel zu verzeichnen, nach dem das Empowerment der Patienten an Bedeutung gewinnt. Die WHO definiert Empowerment als eine auf Patientenemanzipation ausgerichtete Patientenorientierung und versteht darunter eine Verbesserung der individuellen und kollektiven Ressourcen, Kompetenzen und Beteiligungsformen von Nutzern des Gesundheitswesens, damit sie sich selbst um die Gestaltung gesundheitsförderlicher Bedingungen und um den Erhalt ihrer Gesundheit nach ihren Bedürfnissen kümmern können. Empowerment ist ein sozialer, kultureller, psychologischer und politischer Prozess, durch den die Nutzer des Gesundheitswesens eine größere Kontrolle über Entscheidungen und Handlungen gewinnen, die unmittelbar auf ihre Gesundheit zurückwirken.

Darüber hinaus kann eine stärkere Patientenorientierung auch zur Erreichung von Qualitäts- und Kostenzielen im Gesundheitswesen beitragen. Damit verbunden ist die Vorstellung, durch mehr Unterstützung, Partizipation, Information und Integration der Betroffenen Fehlentwicklungen im Gesundheitssystem zu korrigieren, gesundheitliche Versorgung an den Bedürfnissen der Betroffenen auszurichten, Präferenzen und Qualitätsmaßstäbe der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen und schließlich die Akzeptanz von Gesundheitszielsetzungen und Gestaltungsentscheidungen in der Bevölkerung zu erhöhen (Dierks et al. 2006, S. 7). Zudem wird auch eine stärkere Privatisierung und Eigenverantwortung als Mittel zur Erreichung von Kostendämpfungszielen im Gesundheitswesen propagiert. Insgesamt wird das politische Diskursfeld der Patientenorientierung durch die demokratische Achse mit den beiden Polen Patientenautonomie einerseits und Patientenbeteiligung andererseits sowie die ökonomische Achse mit dem Pol Konsumentensouveränität einerseits und Privatisierung andererseits bestimmt.

Für eine individualisierte Medizin sind weniger Aspekte der Patientenbeteiligung im Sinne der Wahrnehmung kollektiver Entscheidungs-, Beteiligungs- und Informationsrechte von Belang, sondern vielmehr Aspekte der Patientenautonomie. Hierunter versteht man die aktive Beteiligung der Patienten an Entscheidungen über ihre Krankheit und Gesundheit durch Stärkung sozialer und politischer Voraussetzungen einer rationalen Wahlentscheidung, v. a. aber einer gleichberechtigten Partizipation. Hierbei ist zum einen das Patienten-Arzt-Verhältnis angesprochen, zum anderen aber auch die Gewährleistung von Patientenrechten in Bezug auf ihre Selbstbestimmung durch Information, Aufklärung und Beratung sowie ihre Rechte in Bezug auf eine gute Qualität der Behandlung, der Prävention und Gesundheitsförderung. Zu berücksichtigen ist aber auch, dass autonome Entscheidungen über die eigene Gesundheit und Krankheit nur dann getroffen werden können, wenn die Patienten auch über entsprechende Ressourcen und Kompetenzen verfügen, diese Rechte ausüben zu können.

Ein Pol der ökonomischen Achse des politischen Diskursfeldes der Patientenorientierung ist die Konsumentensouveränität. Sie zielt auf möglichst große Wahlmöglichkeiten der Patienten gemäß ihren Präferenzen ab. Um entsprechende Wahlhandlungen rational durchführen zu können, bedarf es zum einen der Alternativen, unter denen zu wählen ist, zum anderen der Transparenz über Leistung, Qualität und Kosten der entsprechenden Gesundheitsleistungen. Zudem können gesellschaftlich erwünschte Entscheidungen auch über entsprechende Bonus- und Anreizsysteme unterstützt werden. Einschränkend ist anzumerken, dass sich die Konsumentensouveränität an einem „rationalen Patienten" orientiert,

den es so in der Realität wohl kaum gibt. Der andere Pol der ökonomischen Achse wird durch die Privatisierung bestimmt. Sie zielt darauf ab, die solidarische Krankenversicherung von Leistungsausgaben zu entlasten, indem bestimmte Kosten externalisiert, d. h. auf den Patienten übertragen werden. Instrumente hierfür sind Zuzahlungen, Kostenerstattungen, Selbstbehalte und Leistungsausgrenzungen.

Schließlich sind Patientinnen und Patienten – neben all den zuvor angesprochenen Rollen – vor allem von Krankheit individuell Betroffene. Als individuell Betroffene erwarten bzw. erhoffen sie Unterstützung und Hilfestellung bei der Bewältigung des Krankheitsgeschehens, was durch das Erbringen einer reinen Diagnose- und Therapieleistung nur unvollständig abgedeckt wird. Aus der Perspektive der Kranken heraus empfinden sie eine Medizin als „individuell“, die diesen Bedürfnissen nach Hilfestellung bei der Krankheitsbewältigung in besonderer Weise entgegen kommt (Marstedt/Moebus 2002, S. 22 f.): Folgt man dem Konzept der Salutogenese, so wird der Mensch zur Auseinandersetzung mit existenzieller Bedrohung und damit auch zur Bewältigung von schwerer Krankheit dadurch befähigt, dass es ihm gelingt, der Krankheit nicht hilflos ausgeliefert zu sein, sondern sie „handhabbar“ zu machen (z. B. durch therapeutische Maßnahmen), die Krankheit zu verstehen, indem z. B. krankheitsspezifische Zusammenhänge zur Erklärung des Leidens herangezogen werden, und schließlich Antworten auf den Sinn der Erkrankung zu finden, z. B. ihr eine Bedeutung in der Biografie zuzuweisen, eine mögliche Aufgabe zu formulieren, die durch die Krankheit gestellt sein könnte. In diesen drei genannten Dimensionen erwartet bzw. erhofft sich der Patient Unterstützung und Hilfestellung auch durch das ärztliche Personal.

4. Visionen

Insbesondere im Kontext der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms sind in den letzten Jahren vielfach Visionen über eine mögliche künftige individualisierte Medizin formuliert und veröffentlicht worden (z. B. Ginsburg et al. 2005; Hood et al. 2004; Meyer/Ginsburg 2002; Snyderman/Williams 2006; Willard et al. 2005), die bisweilen plakativ unter dem Schlagwort „das richtige Medikament für den richtigen Patienten zur richtigen Zeit“ zusammengefasst wurden (Abrahams et al. 2005; The Personalized Medicine Coalition 2006, S. 2). Ausgangspunkt all dieser Szenarien ist die medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnis, dass es eine interindividuelle Variabilität in Bezug auf die Disposition für bestimmte Krankheiten, den Krankheitsverlauf sowie das Ansprechen auf therapeutische Interventionen (Wirksamkeit, Toxizität, Nebenwirkungen) gibt, woran u. a. auch genetische Komponenten beteiligt sind (Meyer/Ginsburg 2002). Dies wird verknüpft mit den wachsenden wissenschaftlich-technischen Möglichkeiten mithilfe von Genomik, Proteomik, Metabolomik und Metabonomik sowie dem molekularen Imaging, molekulare Marker zu identifizieren und zu messen, die diese Variabilität anzeigen (Snyderman/Williams 2006). Auf dieser Basis wird das Konzept einer individualisierten Medizin entworfen, das im Wesentlichen auf einer auf das Individuum maßgeschneiderten Gesundheitsversorgung beruht, wofür insbesondere ein individuell erstelltes genomisches und molekulares Profil herangezogen wird (Abrahams et al. 2005), aber auch individualspezifisch gefertigte Interventionen, die beispielsweise aus körpereigenem Material des Patienten hergestellt werden, verordnet werden.

Bei der Krankheitsdiagnose sollen entsprechende Profile dazu beitragen, deren diagnostische und prognostische Genauigkeit zu erhöhen, indem Krankheiten auf molekularer Basis klassifiziert werden. Dies soll die bisher vorwiegend an klinischen Symptomen orientierte Diagnose ergänzen bzw. ersetzen und wird als Voraussetzung für effektivere Therapien angesehen. Zudem soll es durch entsprechende Marker möglich werden, Erkrankungen bereits in frühen Stadien zu diagnostizieren, ehe eine irreversible Gewebeschädigung einsetzen könnte. Dennoch auftretende Gewebeschädigungen sollen beispielsweise durch Transplantate aus patienteneigenem Zellmaterial im Rahmen der regenerativen Medizin oder individuell gefertigte Implantate behandelt werden.

Auf der Ebene der medikamentösen Intervention sollen entsprechende Profile im Sinne einer Pharmakogenetik herangezogen werden, um diejenigen Medikamente auszuwählen, die die beim Patienten tatsächlich vorliegende molekulare Zielstruktur adressieren, bzw. die Medikamentenauswahl und -dosierung an die Fähigkeit des Patienten zur Verstoffwechselung optimal anzupassen. Insgesamt soll dadurch die Wirksamkeit medikamentöser Interventionen erhöht, die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen verringert, unnötige, nichtwirksame Interventionen vermieden und auch die Therapietreue der Patienten (Compliance) erhöht werden. In ähnlicher Weise soll auch ein Monitoring des Therapieverlaufs mit eventueller Nachsteuerung durch geeignete Interventionen möglich werden.

Schließlich wird dieser individualisierten Medizin mittelfristig das Potenzial zugesprochen, einen Paradigmenwechsel von der derzeit vorherrschenden „reaktiven“ Akutmedizin zu einer prädiktiven und präventiven Medizin zu vollziehen. Bereits vor Auftreten von Krankheitssymptomen sollen durch individuelle Genprofile prädiktive Risikoprofile für genetisch mitbedingte Krankheiten erstellt werden sowie der aktuelle Gesundheits- bzw. Krankheitszustand anhand geeigneter Multiparameterdiagnostik auf molekularer Ebene ermittelt werden. Aus diesen Profilen sollen Wahrscheinlichkeitsaussagen über die künftige gesundheitliche Entwicklung des Individuums getroffen werden, die eine besser zutreffende Risikoeinschätzung ergeben sollen, als dies auf Basis der bislang bekannten Faktoren möglich ist. Insgesamt sollen die Patienten auf diese Weise in die Lage versetzt werden, ihren Lebensstil gemäß den individuellen Risiken entsprechend anzupassen, und es sollen ggf. präventive Interventionen eingeleitet werden.

Eine sehr plakative und anschauliche Darstellung dieser Vision bietet das Europäische Informationszentrum für Lebensmittel (EUFIC) in Bezug auf ernährungsmitbedingte Krankheiten: „Ihr aktueller Ernährungs-TÜV ist

fällig. Sie nehmen die Chipkarte mit Ihrem DNA-Profil, das Ihren genetischen Fingerabdruck darstellt, und gehen damit zur nächsten Ernährungsberatung, um dort einen Tropfen Blut abzugeben. Ihr Blut wird analysiert und mit Ihrer DNA verglichen. Nach einer kurzen Wartezeit erhalten Sie einen auf Ihr spezielles genetisches Profil maßgeschneiderten Ernährungsplan, in dem Ihr gesamter Bedarf an Makro- und Mikronährstoffen perfekt ausbalanciert ist.“ (zitiert in Vogel/Potthof 2005, S. 28).

5. Potenziale

Entwicklungen, die wie in der zuvor skizzierten Vision alle Ebenen der Leistungserbringung in der Medizin, von der Prävention über Diagnostik und Therapie bis zur pharmazeutischen FuE und zur Organisation der Leistungserbringung beeinflussen und durchdringen, wird das Potenzial zugemessen, wesentliche Beiträge zu folgenden Punkten zu erbringen:

– Erreichen von Qualitäts- und Kostenzielen im Gesundheitswesen: Eine individualisierte Medizin birgt das Potenzial, Kosten- und Qualitätsziele im Gesundheitswesen zu erreichen, indem unerwünschte Nebenwirkungen von Interventionen und unwirksame Behandlungen vermieden und durch wirksamere und zielgerichtete Interventionen ersetzt werden. Durch eine Frühintervention erhofft man sich eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes oder sogar eine Vermeidung chronischer Krankheiten durch Präventionsmaßnahmen. Insgesamt soll hierdurch auch ein Wandel von der Akut- zur Präventivmedizin unterstützt werden.

– Industrie: Für die pharmazeutische Industrie erwartet man sich Effizienzsteigerung in der pharmazeutischen FuE sowie die Erschließung neuer Wirkstoffe, Zielstrukturen, neuer Wirk- und Therapieprinzipien. Zudem können Diagnostik und Therapie als Paketlösungen angeboten werden. Für die medizintechnische und die Diagnostikindustrie birgt die Entwicklung das Potenzial, diagnostische Verfahren und Produkte auf allen Stufen der medizinischen Leistungserbringung zu etablieren und damit gegenüber dem derzeitigen Stand deutlich auszuweiten. Schließlich ergeben sich Potenziale für neue Produkte und Dienstleistungen, die einerseits auf Wellness und Prävention ausgerichtete Maßnahmen wirksam unterstützen (z. B. Bewegungs- und Fitnessangebote, Functional Food), zum anderen Dienstleistungen durch Gesundheitsberater, die individuell maßgeschneiderte Präventions- sowie Disease-Management-Pläne entwickeln und umsetzen.

– Patient: Die zuvor skizzierte Vision einer individualisierten Medizin birgt das Potenzial, einen Beitrag zu den Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsinteressen zu leisten, die Patientinnen und Patienten in ihrer Rolle als Bürgerinnen und Bürger, Krankenversicherte und als von Krankheit Betroffene haben. Zudem rekurriert die Vision auf die Megatrends zur Individualisierung sowie zu einem steigenden Gesundheitsbewusstsein und einer zunehmenden Bereitschaft und gesellschaftlichen Erwartung, Selbstverantwortung für die eigene Gesundheit aufseiten der Patienten zu übernehmen (Z_punkt GmbH 2007). Indem Patienten durch die Erstellung individueller Genom- und Biomarkerprofile die Möglichkeit gegeben wird, Kenntnis über ihre persönliche aktuelle und künftige Gesundheitssituation zu erlangen, kann dies zur Ausübung autonomer Entscheidungen und zur Konsumentensouveränität in Bezug auf die eigene Gesundheit beitragen.

III. Wissenschaftlich-technische Entwicklungslinien in der individualisierten Medizin

Zu dem Ziel, eine verbesserte Gesundheitsversorgung durch präventive und therapeutische Interventionen zu erreichen, die möglichst gut an die patientenindividuellen Gegebenheiten angepasst sind, tragen zwei Felder bei:

– individuell angefertigte therapeutische Interventionen;

– biomarkerbasierte individualisierte Medizin.

Diese beiden Felder, die sich teilweise auch überlappen, werden im Folgenden näher erläutert.

1. Individuell angefertigte therapeutische Interventionen

Dieses Feld umfasst solche wissenschaftlich-technischen Entwicklungen, die zum Ziel haben, auf den einzelnen Patienten maßgeschneiderte therapeutische Interventionen – im Sinne von „Unikaten“, die speziell für den einzelnen Patienten gefertigt werden – bereitzustellen. Der Aspekt der „Individualisierung“ liegt also insbesondere in dem Herstellverfahren mit einer Losgröße von eins und dem daraus resultierenden Produkt begründet, das seine besondere therapeutische Qualität dadurch erlangt, dass es nur für den Zielpatienten, nicht aber für andere Menschen in vergleichbarer Weise geeignet bzw. wirksam ist.

Zu diesem Feld zählen

– individuell mittels „Rapid Prototyping“ gefertigte Prothesen und Implantate;

– individuell hergestellte Pharmazeutika und Nahrungskomponenten;

– Zelltherapien auf der Basis patienteneigener (autologer) Zellen.

1.1 Individuell mittels „Rapid Prototyping“ gefertigte Prothesen und Implantate

Wegen der individuell unterschiedlichen Morphologie und Anatomie müssten sich spezifisch auf die individuellen Maße und Verhältnisse angepasste Prothesen und Implantate gegenüber entsprechenden Serienanfertigungen durch eine bessere Passform auszeichnen. Durch die so erzielten günstigeren biomechanischen Eigenschaften soll eine optimale Funktionsfähigkeit gewährleistet werden und sich das Risiko für Komplikationen, frühzeitigen Verschleiß und verkürzte Lebensdauer mit der Notwendigkeit des Austauschs der Prothese bzw. des Implantats

verringern. Zudem sollten sich Nischenanwendungen für diejenigen Fälle ergeben, in denen Serienanfertigungen nicht möglich bzw. sinnvoll sind bzw. einmalige bzw. sehr selten auftretende Fälle zu behandeln sind (z. B. komplizierte Rekonstruktionen in der plastischen Gesichtschirurgie, zahnmedizinische Prothesen und Implantate).

Zur Herstellung individuell gefertigter Prothesen und Implantate werden Technologien, die in der industriellen Fertigung für das „Rapid Prototyping" Verwendung finden, für den Einsatz in der Medizin angepasst. Bei Anwendungen des „Rapid Prototyping" in der Medizin werden Daten, die mittels bildgebender Verfahren wie Computertomografie, aber auch Magnetresonanztomografie und Ultraschall erhoben werden, dafür genutzt, mithilfe geeigneter Software dreidimensionale physische Modelle der entsprechenden anatomischen Strukturen herzustellen. Für die Produktion werden Verfahren des „Rapid Prototyping" wie z. B. 3-D-Drucker oder Stereolithografieverfahren eingesetzt. Je nach eingesetztem bildgebendem Verfahren können sowohl Modelle von Knochenstrukturen als auch von Weichgeweben erstellt werden. Die Hauptanwendungen liegen derzeit noch in der Fertigung von Modellen, die Einsatz finden bei

- der Herstellung realistischer medizinischer Modelle für Anschauungs-, Lehr-, und Schulungs- und Übungszwecke;
- der Bereitstellung ergänzender, über bildgebende Verfahren hinausgehender Informationen für die präoperative Planung und Erprobung komplizierter operativer Eingriffe;
- der Erstellung von 3-D-Mustern für komplizierte Implantate, um deren Eignung im Vorhinein überprüfen zu können (z. B. bei komplexen Gesichtsrekonstruktionen);
- der Produktion von Stents;
- der Herstellung spezifischer Blei-„Schutzschilde", um gesundes Gewebe gegenüber Strahlung bei Strahlentherapie abzuschirmen;
- der Anfertigung von Matrizen und Gerüstsubstanzen für Anwendungen des „Tissue Engineering" und der „Regenerativen Medizin";
- Erstellung von dreidimensionalen Leitstrukturen und Positionierungsrahmen zur haptischen Unterstützung des Operateurs bei bildgeführten Operationen entlang der zuvor geplanten Operationsroute.

Vereinzelt bzw. als Nachweis der prinzipiellen Machbarkeit werden auf diese Weise nicht nur Modelle, sondern auch direkt patientenindividuelle Implantate hergestellt. Hemmnisse liegen jedoch in der Schwierigkeit, mit diesen Herstelltechniken die materialtechnischen Anforderungen erfüllen zu können, die an die entsprechenden medizinischen Implantate gestellt werden. Deshalb werden solche Implantate bislang überwiegend für „nichttragende", mechanisch wenig beanspruchte Gewebe und Körperteile hergestellt. Weitere Hemmnisse für einen breiteren Einsatz liegen in den hohen Kosten und in den hohen Anforderungen an Ausstattung und qualifiziertes Personal (Hieu et al. 2005; Seitz et al. 2005; Winder/Bibb 2005).

Anwendungen und Anwendungspotenziale liegen insbesondere in Orthopädie, zahnärztlicher Prothetik, Mund-, Kiefer-, Gesichts- und Schädelchirurgie, Neurochirurgie, Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Gefäßchirurgie sowie in „Tissue Engineering" und der „Regenerativen Medizin".

1.2 Individuell hergestellte Pharmazeutika und Nahrungskomponenten

Vereinzelt wurden Visionen publiziert, denen zufolge die Information aus individuellen Gen- bzw. Metabolomprofilen dazu genutzt werden soll, maßgeschneiderte Ernährungspläne bzw. Medikamentierungen zu erstellen, die anschließend auch für die Einzelherstellung entsprechender individuell zusammengesetzter Nahrungsergänzungsmittel bzw. Arzneimittelrezepturen verwendet werden (Vogel/Potthof 2005, S. 28; Jain 2006; S. 234; Sinha 2005). Zwar gibt es – vor allem in den USA – einzelne Firmen wie Genelex Corp., Sciona, Inc. und Suracell, Inc., die auf der Basis von Gentests, die direkt an Verbraucher vertrieben werden, Ernährungs- und Lebensstilempfehlungen abgeben. Suracell bietet zusätzlich zu den Gentests noch funktionelle Lebensmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel an, mit denen die Ernährungsempfehlungen unmittelbar umsetzbar sein sollen. Im Falle von Genelex und Sciona werden den Ernährungsplänen Bezugsquellen für die empfohlenen Nahrungsergänzungsmitteln beigegeben. Strategische Allianzen mit Herstellern von Nahrungsergänzungsmitteln und Vitaminen (z. B. DSM N.V. [Niederlande], BASF SE [Deutschland]) weisen auch hier auf die Intention hin, den Test zum individuellen Ernährungsstatus mit funktionellen Lebensmitteln bzw. Nahrungsergänzungsmitteln als „Paketlösung" anzubieten. Nach Meinung von Experten auf dem Gebiet der Nutrigenomik ist die wissenschaftliche Basis für derartige gentestbasierte Ernährungsempfehlungen aktuell und auch in absehbarer Zeit nicht gegeben (Corthésy-Theulaz et al. 2005; Joost 2007; Russo 2006). Deshalb werden entsprechende Optionen in diesem Bericht nicht weiter vertieft.

Darüber hinaus ist die patientenindividuelle Fertigung von Arzneimitteln auf der Basis einer entsprechenden Analytik bzw. Diagnostik prinzipiell vorstellbar (Jain 2006, S. 234; Williams et al. 2006, S. 628): In Abhängigkeit von den patientenspezifischen Charakteristika würden Wirkstoffe in individueller Kombination und Dosierung zu entsprechenden Medikamenten formuliert. Medizinischer Bedarf könnte hierfür bestehen, wenn die individuell optimierte Kombination und Dosierung so selten ist, dass sie durch konventionelle (Massen-)Pharmazeutika bzw. entsprechende Kombinationen wirtschaftlich nicht abgedeckt werden kann, die Haltbarkeit gering ist bzw. aus Kostengründen nur genau die tatsächlich benötigten Dosen bereitgestellt werden sollen. Denkbar wäre auch, bei Therapeutika mit sehr enger therapeutischer Bandbreite (d. h., wirksame und toxische Dosis liegen sehr dicht beieinander, sodass eine sehr genaue Ein-

stellung der Wirkstoffkonzentration im Patienten erfolgen muss) eine „point of care"-Analytik mit einer „point of care"-Herstellung bzw. -Dosierung zu verbinden (Williams et al. 2006, S. 630). Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Herstellung der Arzneimittelbestandteile nach wie vor in pharmazeutischen Produktionsbetrieben erfolgen würde, wohingegen der Formulierungsschritt nach individuell festzulegender Rezeptur näher am „point of care" erfolgen würde. Dies könnten z. B. Apotheken sein, in speziellen Fällen wäre auch eine Herstellung nach Bedarf direkt beim Patienten denkbar. Zum Einsatz kommen könnten zum einen in Apotheken übliche Herstellungstechniken. Zum anderen erscheint – insbesondere für komplexere Fertigungsverfahren bzw. Herstellungen beim Patienten – die Mikroreaktortechnik prinzipiell geeignet. Diese Technik wird in der pharmazeutischen Industrie bereits eingesetzt, um im Rahmen der Wirkstoffsuche und -entwicklung eine große Anzahl an Testsubstanzen in kleinen Mengen für präklinische Untersuchungen zu synthetisieren (Lawal et al. 2005). Neben dem zu klärenden medizinischen Bedarf für eine patientenindividuelle Medikamentenherstellung und technologischen Anpassungen für die präparative Medikamentenformulierung sind zudem regulatorische Anforderungen an die Qualität des Herstellprozesses und der daraus resultierenden Produkte wesentliche Einflussgrößen auf die mögliche künftige Entwicklung (Shah 2004).

1.3 Autologe Zelltherapien

Zelltherapien repräsentieren ein neuartiges Therapieprinzip, das sich noch weitgehend im Stadium der Forschung und Entwicklung befindet. Es werden erst wenige Zelltherapien klinisch angewendet. Bei diesen Therapieformen werden lebende Zellen in den Körper des Patienten transplantiert. Sie sollen sich dort entweder dauerhaft etablieren und Körperzellen, die durch Krankheit, Verletzung, Alterungsprozesse oder medizinische Intervention geschädigt wurden, langfristig funktionell ersetzen. Oder die transplantierten Zellen können als Vehikel für Wirkstoffe verwendet werden, die körpereigene Prozesse auslösen bzw. unterstützen, die der Krankheitsbekämpfung und Regeneration dienen. Eine dauerhafte Ansiedlung im Körper des Empfängers ist in diesem Fall in der Regel nicht erforderlich bzw. wird auch nicht angestrebt. Solche Wirkstoffe können Stoffwechselprodukte oder Signal- und Regulatormoleküle sein. Die Zellen können aber auch als Vehikel für bestimmte Antigene dienen, die eine spezifische Immunantwort des Empfängers auslösen sollen. Die Zellen können auch als Vehikel im Rahmen einer Gentherapie fungieren. Um die gewünschte Funktionalität der transplantierten Zellen zu erreichen, kann es erforderlich sein, sie mit Gerüstsubstanzen und Wachstumsfaktoren/Regulatoren zu kombinieren („Tissue Engineering").

Grundsätzlich stehen verschiedene Quellen zur Verfügung, aus denen Zellen für Zelltherapien gewonnen werden können:

– autolog: Die Zellen entstammen derselben Person, der sie im Verlauf der Zelltherapie wieder transplantiert werden.

– allogen: Die Zellen entstammen einem Spender, d. h. einer anderen Person als dem zu behandelnden Patienten.

– xenogen: Die Zellen entstammen nichtmenschlichen Lebewesen, z. B. speziell für diesen Zweck gezüchteten Schweinen.

Die jeweiligen Zellquellen weisen spezifische Vor- und Nachteile und wissenschaftlich-technische Hürden auf (Tabelle 1; für eine detaillierte Erörterung Hüsing et al. 2001). Im Kontext dieses Berichts sollen aber nur die Zelltherapien auf Basis autologer Zellen näher betrachtet werden, da nur sie dem Kriterium der Individualisierung im Sinne von „patienteneigen" in hohem Maße entsprechen. Im Vergleich zu Zelltherapien auf Basis allogener, d. h. von Fremdspendern stammenden Zellen, ist bei der Verwendung patienteneigener Zellen das Risiko der Transplantatabstoßung so gering, dass in der Regel auf eine medikamentöse Suppression des Immunsystems verzichtet werden kann. Damit können auch die mit einer Immunsuppression verbundenen Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der erhöhten Anfälligkeit gegenüber und dem schwereren Verlauf von Infektionskrankheiten sowie eines erhöhten Krebsrisikos vermieden werden.

Da der Patient für sich selbst als Spender fungiert, kommt logistischen Aspekten des Findens geeigneter Spender, dem Infektionsrisiko für den Empfänger durch das Transplantat, der Frage der gerechten Ressourcenallokation sowie ethischen, psychischen und kulturellen Aspekten, die mit der allogenen Spende eng verbunden sind, eine sehr viel geringere Rolle und Brisanz als bei allogenen Transplantationen zu. Gleichwohl ist der Anwendungsbereich autologer Zelltherapien grundsätzlich stark dadurch begrenzt, dass autologe Zellen unter Umständen nicht in den erforderlichen Mengen, der notwendigen Qualität (z. B. in Bezug auf Lebens- und Vermehrungsfähigkeit, Abwesenheit des krankheitsverursachenden Defekts im Transplantat) und im für eine Therapie erforderlichen Zeitraum bereitgestellt werden können. Aus der Perspektive der Zelltherapie sind daher autologe, allogene (und xenogene) Zelltherapien komplementäre und sich ergänzende, jedoch nicht sich ausschließende Therapieansätze. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass für eine gegebene Indikation in der Regel auch verschiedene Zellquellen parallel und vergleichend erforscht werden, da Ausmaß und Relevanz der für die verschiedenen Zellquellen vorliegenden Vor- und Nachteile sowie die zu meisternden wissenschaftlich-technischen Hürden meist nur fallspezifisch und empirisch beurteilt werden können.

Grundsätzlich können in Zelltherapien verschiedene Zelltypen eingesetzt werden, die sich durch verschiedene Eigenschaften und im Hinblick auf ihren therapeutischen Einsatz durch Vor- und Nachteile auszeichnen. Dies sind (Senker/Mahdi 2003, S. 11):

– Primärisolate: Hierbei handelt es sich um ausdifferenzierte Zellen und Gewebe, die sich durch eine hohe physiologische Funktionalität auszeichnen. Sie können ohne Verlust von Vitalität und Funktionalität aber nur sehr begrenzt gelagert und vermehrt werden und

Tabelle 1

Vergleich der Eigenschaften von Zelltransplantaten autologer, allogener und xenogener Herkunft

Anforderungen an „ideales“ Zelltransplantat	Herkunft der Zellen		
	autolog	allogen	xenogen
Anzahl der Spender/Zellquellen	+	++	+++
verfügbare Zellmenge	+	++	+++
kurzfristige, schnelle Verfügbarkeit	+	++	+++
physiologische Funktion im Empfänger	+++	++	+
geringes Infektionsrisiko	+++	++	+
geringes Risiko für Nebenwirkungen und nichterwünschte Langzeitfolgen	+++	++	+
geringes Risiko der Beeinträchtigung der Lebensqualität	+++	++	+
Möglichkeit der Standardisierung und Qualitätskontrolle	+	++	+++
ethische Akzeptabilität	+++	++	+

+++ = sehr gut, in größtem Maße gegeben
++ = mittel
+ = schlecht, in geringstem Maße gegeben
Quelle: Hüsing et al. 2001, S. 31

weisen auch in vivo in der Regel nur eine begrenzte Lebensdauer auf. Autologe Primärisolate stehen nur von relativ leichtzugänglichen und regenerationsfähigen Geweben zur Verfügung, können nur in begrenzten Mengen und nur in Einzelfällen wiederholt gewonnen werden. Eine umfassende Charakterisierung und Standardisierung ist wegen des Unikatcharakters vor der Transplantation in der Regel nicht möglich.

– Zelllinien: Durch verschiedene Verfahren lassen sich unter bestimmten Umständen aus Primärisolaten Zelllinien anlegen, die über längere Zeit in Zellkultur gehalten und auch vermehrt werden können. Aus Zelllinien abgeleitete Transplantate können daher zu beliebigen Zeitpunkten und in größeren Mengen bereitgestellt werden. Zelllinien können in sehr viel stärkerem Maße als Primärisolate umfassend charakterisiert werden und unter standardisierten und kontrollieren Bedingungen kultiviert werden, sodass daraus einheitliche Zellprodukte hergestellt werden können. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die Zelllinien im Hinblick auf ihren therapeutischen Einsatz gentechnisch zu verändern. Gravierende Einschränkungen für die therapeutische Nutzung von Zelllinien ergeben sich jedoch daraus, dass ihre physiologischen Eigenschaften durch den Prozess der Immortalisierung in der Regel deutlich verändert werden.

– Stammzellen: Stammzellen sind von erheblichem Interesse für Zelltherapien, da sie das Potenzial bergen, die Vorteile von Primärisolaten und Zelllinien zu vereinen. Man unterscheidet embryonale und adulte Stammzellen, die sich in ihrer Vermehrungsfähigkeit im undifferenzierten Zustand sowie in ihrem Potenzial zur Differenzierung in verschiedene Gewebetypen unterscheiden (Heinemann/Kersten 2007; Wobus et al. 2006).

Aktuelle und künftige Zelltherapien mit autologen Zellen umfassen

– Transplantation blutbildender Stammzellen, einschließlich Zelltherapien auf der Basis von Stammzellen aus Nabelschnurblut;

– Zelltherapien auf der Basis von embryonalen Stammzellen;

– „Tissue Engineering“ mit autologen Zellen;

– autologe Zellen als Vehikel für Antigene und Gene.

1.3.1 Transplantation blutbildender Stammzellen

Bereits seit mehr als 20 Jahren sind in der klinischen Praxis Zelltherapien unter Nutzung von bestimmten adulten Stammzellen etabliert: Unter diesen sogenannten Blutstammzelltransplantationen versteht man die Übertragung von hämatopoetischen, mesenchymalen und endothelialen Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger mit dem Ziel, dass die übertragenen Zellen im Empfänger anwachsen und dauerhaft biologische Funktionen übernehmen (Wobus et al. 2006, S. 74 f.). Sowohl allogene als auch autologe Blutstammzelltransplantationen sind klinisch etabliert. Die blutbildenden Stammzellen können aus drei Quellen gewonnen werden:

– Knochenmark: Hierzu wird das Knochenmark durch Punktion unter Narkose gewonnen.

– Peripheres Blut: Hierzu wird dem Stammzellspender ein gentechnisch hergestellter Wachstumsfaktor verabreicht, der die blutbildenden Stammzellen im Knochenmark zur Teilung und Vermehrung veranlasst. Anschließend werden die Zellen in einem mehrstündigen Prozess durch Zellseparatoren aus dem peripheren Blut herausgefiltert und aufbereitet.

– Blut der Nabelschnurvene: Nach der Geburt des Kindes wird die Nabelschnur durchtrennt, punktiert, das Blut aus der Nabelschnurvene entnommen und in geeigneter Weise aufbereitet. Die Blutentnahme geschieht für Mutter und Kind schmerzfrei.

Nabelschnurblut kann nur während des Geburtsvorganges gewonnen werden, wohingegen die Gewinnung von blutbildenden Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zu verschiedenen Zeitpunkten sowie mehrfach im Leben möglich ist. Blutstammzellpräparate können längere Zeit in lebensfähigem Zustand gelagert werden, wenn sie nach entsprechender Aufarbeitung tiefgefroren (kryokonserviert) werden. Versuche, gewonnene Blutstammzellen nach der Entnahme noch zu vermehren, sind bislang nur von begrenztem Erfolg gewesen (Wobus et al. 2006, S. 74 f.).

Hauptindikationen für eine Blutstammzelltransplantation sind Leukämien, maligne Lymphome und bestimmte solide Tumoren. Zudem finden sie Anwendung bei genetischen, angeborenen Erkrankungen, darunter genetisch bedingte Bluterkrankungen (aplastische Anämie, Thalassämie), bestimmte angeborene Immundefekte sowie seltene Stoffwechselerkrankungen (z. B. Hurlersyndrom).

Zur Behandlung der genannten Krebserkrankungen kann eine Hochdosistherapie mit Chemotherapeutika indiziert sein, die zugleich die blutbildenden Stammzellen im Knochenmark zerstört und damit die Fähigkeit des Körpers, die verschiedenen Blutzellen einschließlich der B- und T-Zellen des Immunsystems zu bilden. Um nach Abschluss der Chemotherapie die Blutbildung und Immunfunktionen möglichst schnell, vollständig und dauerhaft wiederherzustellen, schließt sich an die Chemotherapie eine Transplantation allogener bzw. autologer blutbildender Stammzellen an. Diese Form der Zelltherapie dient also primär dem Zweck, die Nebenwirkungen der hochdosierten Chemotherapie abzumildern. Erst in zweiter Linie wird in bestimmten Fällen durch die Stammzelltransplantation auch ein direkter Beitrag zur Bekämpfung der Krebserkrankung geleistet: Bei allogener Stammzelltransplantation können Krebszellen ggf. auch durch die transplantatvermittelte immunologische Graft-versus-Tumor-Reaktion eliminiert werden. Dies birgt jedoch auch die Gefahr einer unerwünschten Abstoßungsreaktion. Ob eine autologe oder eine allogene Stammzelltransplantation indiziert bzw. möglich ist, hängt von mehreren Faktoren ab:

– Art der vorliegenden Erkrankung; sofern die der Erkrankung zugrundeliegende Ursache auch das Knochenmark betrifft (z. B. genetischer Defekt), können autologe blutbildende Stammzellen nicht zur Stammzelltransplantation verwendet werden;

– Verfügbarkeit eines geeigneten allogenen – verwandten bzw. nichtverwandten – Spenders;

– medizinische Abwägung der jeweiligen Vor- und Nachteile auto- und allogener Transplantate, insbesondere der Graft-versus-Tumor- und der Graft-versus-Host-Reaktionen.

In Deutschland wurden im Jahr 2006 insgesamt 4 801 Stammzelltransplantationen vorgenommen, die zu etwa gleichen Anteilen autologe (54 Prozent, n = 2 605) und allogene (46 Prozent, n = 2 196) Transplantationen waren. Bei den allogenen Transplantationen können nur etwa in einem Drittel der Fälle geeignete Spender in der Verwandtschaft gefunden werden, zwei Drittel sind auf nichtverwandte Spender angewiesen (Tabelle 2). Im zentralen Knochenmarkspenderregister Deutschland, das das drittgrößte weltweit ist, sind mit Stand Oktober 2007 mehr als 3 Millionen potenzielle Stammzellspender registriert (weltweit mehr als 11,6 Millionen). Jährlich werden über 1 500 Blutstammzellentnahmen von deutschen Spendern vermittelt, rund die Hälfte davon für Patienten im Ausland. Als Stammzellquelle spielt inzwischen die Gewinnung aus peripherem Blut eine herausragende Rolle; etwa 94 Prozent aller Stammzelltransplantationen greifen auf diese Quelle zurück (Tabelle 2).

Tabelle 2

Durchgeführte Blutstammzelltransplantationen in Deutschland 2005/2006

	Anzahl durchgeführter Stammzelltransplantationen 2006		
	allogen	**autolog**	**gesamt**
durchgeführte Stammzelltransplantationen	2 014	2 605	4 619
davon			
– verwandte Spender	713	–	
– nichtverwandte Spender	1 301	–	
davon Transplantate aus			
– Knochenmark	266	17*	283 *(6 %)*
– peripherem Blut	1 737	2 590*	4 327 *(94 %)*
– Nabelschnurblut	11	0*	11 *(0,2 %)*

* Zahlen aus dem Jahr 2005

Quelle: eigene Zusammenstellung von Informationen aus DRST 2007

Wegen der umfangreichen klinischen Erfahrungen mit blutbildenden Stammzellen und etablierten Verfahren zu ihrer Gewinnung und Aufreinigung ist es Gegenstand der aktuellen Forschung auszuloten, inwieweit dieser Zelltyp auch zur Behandlung anderer als der etablierten Indikationen geeignet ist (Morgan 2007): Klinische Studien in fortgeschrittenen Stadien (Phase III) werden für verschiedene Krebserkrankungen durchgeführt. In den Phasen I bis II der klinischen Erprobung befinden sich Zelltherapien auf Basis blutbildender Stammzellen, die u. a. abzielen auf die Behandlung von Herzinfarkten, Herzschwäche bzw. Herzversagen (Germani et al. 2007; Napoli et al. 2007; Penn 2006; Poh 2007; Segers/Lee 2008), von Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematosus oder Multipler Sklerose, von Bluterkrankungen wie Beta-Thalassämie oder Amyloidose sowie auf die Knochenkrankheit Osteopetrose (Morgan 2007).

Auch Stammzellen aus Nabelschnurblut wird prinzipiell das Potenzial einer Alternative zu menschlichen embryonalen Stammzellen im Rahmen von Zelltherapien für eine Vielzahl von Krankheiten zugemessen. Allerdings sind erste kleine klinische Studien für die Therapie von Typ-1-Diabetes und Zerebralparese mit Stammzellen aus Nabelschnurblut gerade erst angelaufen (Harris et al. 2007). Auf Zelltherapien auf der Basis von Nabelschnurblutstammzellen wird vertiefend in Kapitel VI eingegangen.

1.3.2 Zelltherapien auf der Basis von individualspezifischen Stammzelllinien

Generell wird embryonalen Stammzellen ein großes medizinisches Potenzial für Zelltherapien, im „Tissue Engineering“ und in der „Regenerativen Medizin“ zugesprochen. Es gibt prinzipiell verschiedene Verfahren zu Gewinnung menschlicher embryonaler Stammzellen. Die Gewinnung aus der inneren Zellmasse von In-vitro-Embryonen führt zu Stammzelllinien, aus denen nur allogene Zellen und Gewebe für Therapien differenziert werden könnten. Um das Problem der immunologischen Abstoßung der entsprechenden allogenen Transplantate zu umgehen, bestünde zum einen die Möglichkeit eine große Anzahl immunologisch verschiedener Stammzelllinien menschlicher embryonaler Stammzellen anzulegen und in einer entsprechenden Zellbank zu registrieren. Ähnlich wie derzeit bei Organ- oder Blutstammzelltransplantationen würde man für eine künftige Therapie dann diejenige Stammzelllinie auswählen, die eine bestmögliche Übereinstimmung mit den relevanten Gewebemerkmalen des Empfängers aufwiese.

Eine andere Option besteht in der Gewinnung individualspezifischer embryonaler bzw. pluripotenter Stammzelllinien. Hierfür kommen folgende Ansätze in Betracht:

- Gewinnung individualspezifischer embryonaler Stammzellen;
- über das Verfahren des somatischen Zellkerntransfers („somatic cell nuclear transfer“, SCNT);
- über Parthenogenese;
- durch Gewinnung embryonaler Stammzellen ohne Zerstörung des Embryos, der anschließend in einen Uterus übertragen wird;
- Gewinnung individualspezifischer pluripotenter Stammzellen durch Dedifferenzierung bzw. Reprogrammierung in ein pluripotentes Stadium.

Im Folgenden wird auf die potenzielle Nutzung dieser individualspezifischen embryonalen bzw. pluripotenten Stammzelllinien für therapeutische Zwecke eingegangen. Ihnen wird das Potenzial zugesprochen, zeitlich und mengenmäßig unbegrenzt kultivierbar und in alle Zell- und Gewebetypen, aus denen der menschliche Organismus aufgebaut ist, differenzierbar zu sein. Auf diese Weise sollte es, ausgehend von einer patientenindividuellen embryonalen Stammzelllinie, möglich sein, bei Bedarf jedes beliebige Ersatzgewebe zeitlich und mengenmäßig unbegrenzt herstellen und für autologe Zelltherapien verwenden zu können. Bei diesen Zelltherapien wird es sich vorrangig um die Transplantation von Zellen und Geweben handeln, die in vitro aus der individualspezifischen Stammzelllinie differenziert wurden, oder um den Einsatz der Stammzelllinien im Rahmen des „Tissue Engineering“ (Wobus et al. 2006, S. 119 f.). Für den Modellorganismus Maus wurde demonstriert, dass dieses Konzept des sogenannten therapeutischen Klonens bei Säugetieren in wesentlichen Aspekten prinzipiell zu verwirklichen ist (Heinemann/Kersten 2007, S. 59 f.; Rideout III et al. 2002).

Gewinnung individualspezifischer embryonaler Stammzellen über das Verfahren des somatischen Zellkerntransfers

Das SCNT-Verfahren zur Gewinnung individualspezifischer embryonaler Stammzelllinien beruht auf dem Prinzip, dass ein Embryo in vitro über das Verfahren des somatischen Zellkerntransfers in eine entkernte Eizelle hergestellt und bis zum Blastocystenstadium kultiviert wird. In diesem Stadium wird der Embryo zerstört, indem Zellen der inneren Zellmasse entnommen, in Kultur gebracht und auf diese Weise individualspezifische embryonale Stammzelllinien angelegt werden. Dass dieses Verfahren prinzipiell funktioniert, wurde erfolgreich für die Maus demonstriert (Munsie et al. 2000) und ansatzweise auch für den Menschen vollzogen (Cibelli et al. 2001; French et al. 2008). Trotz intensiver Versuche ist dies für den Menschen noch nicht gelungen; Berichte über entsprechende Erfolge (Hwang et al. 2004 u. 2005) erwiesen sich in allen Teilen als Fälschung (Kennedy 2006). Deshalb ist derzeit ungewiss, ob und unter welchen Bedingungen sich menschliche Embryonen durch das Verfahren des Zellkerntransfers für die Gewinnung von Stammzellen erzeugen lassen (Heinemann/Kersten 2007, S. 60). Allerdings gibt ein aktueller Bericht über die erfolgreiche Etablierung von zwei entsprechenden Stammzelllinien beim nichtmenschlichen Primaten Rhesusaffe (Byrne et al. 2007; Cram et al. 2007) zu der Hoffnung Anlass, dass die dabei gesammelten Erfahrungen für die Etablierung von Stammzelllinien aus menschlichen SCNT-Embryonen genutzt werden können (Baker 2007).

Unter der Annahme, dass entsprechende menschliche individualspezifische Stammzelllinien mittels des SCNT-Verfahrens in der Zukunft etabliert werden könnten, bestehen noch folgende Risiken bzw. Unsicherheiten in Bezug auf die folgenden therapeutisch relevanten Eigenschaften, die zum Teil direkt aus dem SCNT-Verfahren resultieren, zum Teil aber auch für embryonale Stammzellen zutreffen, die auf andere Weise gewonnen wurden (Heinemann/Kersten 2007, S. 85 f.; Hüsing et al. 2003b, S. 49 f.):

- Risiko des Vorliegens epigenetischer Defekte in den Zelllinien, sodass die aus diesen Zelllinien differenzierbaren Zellen und Gewebe Anomalien und Schädigungen aufweisen könnten, die ihre therapeutische Nutzbarkeit einschränken bzw. verhindern könnten.
- Risiko der vorzeitigen genetischen Alterung der Zelllinien und der daraus abgeleiteten Zellen und Gewebe.
- Risiko der nicht vollständigen immunologischen Kompatibilität mit dem Spender des transferierten somatischen Zellkerns, da die resultierende Stammzelllinie das aus der verwendeten Eizelle stammende mitochondriale Genom aufweist.
- Risiko der Kontamination der transplantierten Zellpopulation mit Zellen, die nicht das gewünschte Differenzierungsstadium besitzen und daher das Risiko einer Dysfunktion des Transplantats bzw. einer unzureichenden Langzeitstabilität der induzierten Differenzierung bergen.
- Risiko der Tumorbildung und der nichtkontrollierbaren Migration von Zellen nach Transplantation.
- Risiko der Kontamination des Transplantats mit humanpathogenen Infektionserregern, insbesondere bei Zelllinien, die auf tierlichen Zellschichten („feeder layer“) und tierlichem Serum kultiviert wurden. Die Etablierung und Optimierung von Kulturbedingungen, die ohne tierliche Zusätze auskommen, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Wegen der Ineffizienz des SCNT-Verfahrens müssten voraussichtlich viele menschliche Embryonen in vitro erzeugt werden, um mit hinreichender Wahrscheinlichkeit zumindest eine individualspezifische embryonale Stammzelllinie etablieren zu können. Hierfür sind jedoch dementsprechend viele menschliche Eizellen erforderlich. Die Entnahmeprozedur stellt ein nicht unerhebliches Gesundheitsrisiko für die betroffenen Frauen dar. Sofern sie ihre Eizellen nicht für die Gewinnung einer eigenen Stammzelllinie bereitstellen, käme der eventuelle therapeutische Nutzen jedoch Dritten zu, nicht jedoch den Frauen, von denen die Eizellen stammen. Sofern die Eizellenspende rechtlich überhaupt erlaubt ist, ist dieser Technologie inhärent, Frauen als Eizellenlieferantinnen zu benötigen, was die Gefahr birgt, ggf. individuelle Notlagen für fremdnützige Zwecke auszunutzen (Schneider 2001). Darüber hinaus betreffen grundsätzliche Vorbehalte gegenüber dieser Art der Gewinnung embryonaler Stammzellen auch die methodische Nähe zum reproduktiven Klonen (Nationaler Ethikrat 2004).

Um den hohen Bedarf an menschlichen Eizellen zu verringern, zielen die Arbeiten einiger Forschergruppen darauf ab, Zellkerne aus menschlichen Körperzellen in tierische Eizellen (Rind, Kaninchen) zu transferieren (Illmensee et al. 2006), um auf diese Weise embryonale Stammzellen zu gewinnen. Die erfolgreiche Gewinnung embryonaler Stammzellen wurde berichtet (Chen et al. 2003), doch lassen sich über ihre Eigenschaften bislang keine sicheren Aussagen treffen (Heinemann/Kersten 2007, S. 61).

Andere Verfahren zur Gewinnung individualspezifischer embryonaler bzw. pluripotenter Stammzellen

Um den Vorbehalten gegen die Gewinnung und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen Rechnung zu tragen, die sich auf die damit notwendigerweise verbundene Zerstörung der Embryonen gründen, wurden bislang verschiedene Alternativen für die Gewinnung menschlicher embryonaler Stammzellen vorgeschlagen und teilweise auch in ersten experimentellen Untersuchungen erprobt. Die Ansätze beruhen darauf,

- Embryonen aus In-vitro-Fertilisationen für die Stammzellgewinnung zu verwenden, die im Hinblick auf eine Verwendung zu Reproduktionszwecken verworfen würden;
- gezielt Embryonen in vitro zu erzeugen, die nicht das Potenzial hätten, sich zu einem vollständigen Organismus zu entwickeln, selbst wenn sie in einen Uterus transferiert würden;
- embryonale Stammzellen aus einem In-vitro-Embryo zu gewinnen, ohne diesen dabei zu zerstören;
- ganz auf Embryonen zu verzichten und durch geeignete Eingriffe somatische Zellen in einen embryonalen Zustand zu reprogrammieren.

Eine Übersicht gibt Tabelle 3. Für die Gewinnung individualspezifischer Stammzelllinien sind diejenigen Ansätze besonders relevant, in denen Körperzellen zum Einsatz kommen (Tabelle 4). Ende 2007 wurde die erfolgreiche Etablierung von pluripotenten menschlichen Stammzelllinien berichtet, die durch die „Umprogrammierung“ von menschlichen Körperzellen durch die Expression von verschiedenen Transkriptionsfaktoren erhalten wurden (Park et al. 2008; Takahashi et al. 2007; Yu et al. 2007). Zudem wäre der Ansatz der Parthenogenese zumindest für Frauen geeignet, sofern sie eigene Eizellen für die Gewinnung individualspezifischer Stammzelllinien für sich selbst bereitstellen würden.

Sollte die Option der Gewinnung von embryonalen Stammzelllinien aus einzelnen Blastomeren ohne Zerstörung des Embryos realisierbar sein, wäre prinzipiell eine „Paketlösung“ im Rahmen der In-vitro-Fertilisation als Zukunftsszenario denkbar: Dem in vitro gezeugten Embryo könnte eine Blastomere entnommen werden, die nach Teilung sowohl für eine Präimplantationsdiagnostik als auch für die Gewinnung von embryonalen Stammzelllinien verwendet werden könnte. Der verbleibende Embryo selbst würde, bei unauffälligem Ergebnis der

Tabelle 3

Übersicht über alternative Ansätze zur Gewinnung embryonaler Stammzelllinien

Ansatz	experimentelle Überprüfung	Referenz
Verwendung von nichtentwicklungsfähigen bzw. verworfenen Embryonen		
Verwendung von „toten" Embryonen, für die ein irreversibler Entwicklungsstillstand nachgewiesen ist	bislang nicht, konzeptioneller Vorschlag	Landry/Zucker 2004
Verwendung von IVF-Embryonen, die wegen Chromosomenanomalien verworfen würden	erste Hinweise, dass ES-Zellen mit normalen Chromosomen nach „Selbstkorrektur" gewinnbar sein könnten	Munné et al. 2005
Erzeugung von Embryonen, die keine Entwicklungsfähigkeit über das Blastocystenstadium hinaus besitzen		
Verwendung von Gameten mit „Suizidgenen": IVF-Erzeugung von Embryonen mit gentechnisch veränderten Keimzellen, die Suizidgene enthalten. Durch stadienspezifische Aktivierung der Suizidgene wird die Embryonenentwicklung unterbrochen	bislang nicht, konzeptioneller Vorschlag	Heinemann/Kersten 2007, S. 64
externe Induktion der Entwicklungshemmung: durch RNA-interferenzvermittelte Hemmung des CDX2-Gens wird die Entwicklungsfähigkeit des Embryos über das Blastozystenstadium hinaus unterbunden	bislang nicht, konzeptioneller Vorschlag	Heinemann/Kersten 2007, S. 62
veränderter Kerntransfer (altered nuclear transfer, ANT): Erzeugung eines in seiner Entwicklungsfähigkeit beeinträchtigen Embryos durch Transfer eines somatischen, gentechnisch entsprechend veränderten Zellkerns in eine entkernte Eizelle (z. B. CDX2 durch RNA-Interferenz inaktivieren)	prinzipielle Machbarkeit bei der Maus gezeigt	Meissner/ Jaenisch 2006
somatischer Kerntransfer in abnormale Zygote: der Kerntransfer erfolgt in eine entkernte abnormale Zygote (mit zwei Spermien befruchtete Eizelle)	prinzipielle Machbarkeit bei der Maus gezeigt	Egli et al. 2007
Parthenogenese: Erzeugung parthenogenetischer menschlicher Embryonen, die keine Entwicklungsfähigkeit über das Blastocystenstadium hinaus besitzen	prinzipielle Machbarkeit für Makaken, Maus und Mensch gezeigt	Kim et al. 2007a; Kim et al. 2007b; Vrana et al. 2003
Stammzellgewinnung ohne Zerstörung des Embryos		
Entnahme einer einzelnen Blastomere zur Stammzellgewinnung, Implantation des Embryos in Uterus	für Maus gezeigt; für Mensch experimentelle Hinweise auf Machbarkeit	Chung et al. 2006; Klimanskaya et al. 2006
Stammzellgewinnung ohne Embryonen		
Dedifferenzierung somatischer Zellen, Reprogrammierung in ein embryonales Stadium, z. B. durch	verschiedene Strategien werden derzeit auf Machbarkeit untersucht, mit ersten Teilerfolgen	Review durch Alberio et al. 2006; Klimanskaya et al. 2008; Lewitzky/ Yamanaka 2007; Cowan et al. 2005; Maherali et al. 2007; Okita et al. 2007; Park et al. 2008; Takahashi/ Yamanaka 2006; Takahashi et al. 2007; Wernig et al. 2007; Yu et al. 2007
Fusion somatischer Zellen mit embryonalen Stammzellen oder embryonalen Keimzellen		
Verwendung von Eizellextrakten für epigenetische Remodellierung		
Expression bestimmter Transkriptionsfaktoren (induzierte pluripotente Stammzellen, iPS)		

Quelle: eigene Zusammenstellung von Informationen aus Green 2007; Heinemann/Kersten 2007, S. 62 ff., ergänzt und aktualisiert

Präimplantationsdiagnostik, in die Gebärmutter transferiert und ausgetragen. Eine Gewinnung von Nabelschnurblut als Quelle individualspezifischer Stammzellen könnte sich anschließen bzw. sich ggf. auch erübrigen, da für Zelltherapien dann eine individualspezifische Stammzelllinie zur Verfügung stünde. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass zum einen diese vorgeschlagenen Alternativen im Hinblick auf die ethischen Kontroversen der Gewinnung menschlicher embryonaler Stammzellen bestenfalls zu ausgewählten Aspekten Teillösungen bieten könnten, aber keinesfalls ethisch und rechtlich „unproblematische" Optionen darstellen (Tabelle 4). Zum anderen befinden sie sich in einem so frühen Forschungsstadium, dass eine weitergehende Beurteilung beim derzeitigen Kenntnisstand nicht möglich ist.

Fazit

Ein Mittel zur Erreichung des Forschungsziels innerhalb der Individualisierten Medizin, individualspezifische Zelltransplantate bereitzustellen, ist die Verwendung individualspezifischer embryonaler oder pluripotenter Stammzelllinien.

Bislang ist es für den Menschen noch nicht gelungen, individualspezifische Stammzelllinien über den Prozess des somatischen Kerntransfers zu etablieren, und es ist offen, ob und wann die Erkenntnisse und Erfahrungen, die in verschiedenen tierlichen Modellsystemen gesammelt wurden und werden, zu entsprechenden Forschungserfolgen führen. Wesentliche Fortschritte wurden in jüngster Zeit hingegen bei induzierten pluripotenten Stammzellen erzielt, doch ist es Gegenstand der aktuellen Forschung zu klären, inwieweit sie mit menschlichen embryonalen Stammzellen in Bezug auf charakteristische und therapeutisch relevante Eigenschaften identisch bzw. vergleichbar sind. Darüber hinaus sind noch zahlreiche Forschungsfragen im Hinblick auf ihre prinzipielle therapeutische Nutzbarkeit und ihren konkreten therapeutischen Einsatz zu klären.

Tabelle 4

Beurteilung alternativer Ansätze zur Gewinnung embryonaler Stammzelllinien im Hinblick auf ethische Akzeptabilität und Relevanz für eine individualisierte Medizin

Ansatz	**ethische Akzeptabilität**		**besondere Relevanz für individualisierte Medizin**
	Zerstörung von Embryonen	**Nähe zu ethisch umstrittenen Prozeduren***	
Verwendung von nichtentwicklungsfähigen bzw. verworfenen Embryonen			
„tote" Embryonen	ja	ja	nein
verworfene Embryonen mit Chromosomenanomalien	ja	ja	nein
Erzeugung von Embryonen, die keine Entwicklungsfähigkeit über das Blastocystenstadium hinaus besitzen			
Gameten mit Suizidgenen	ja	ja	nein
extern induzierte Entwicklungshemmung	ja	ja	nein
veränderter Kerntransfer	ja	ja, Eizellenbedarf	ja
somatischer Kerntransfer in abnormale Zygote	ja	ja, Eizellenbedarf	ja
Parthenogenese	ja	nein; Eizellenbedarf	ja, für Frauen
Stammzellgewinnung ohne Zerstörung des Embryos			
Stammzellgewinnung aus einzelner Blastomere, Embryoentwicklung nicht beeinträchtigt	nein	ja	ja, für die auf diese Weise gezeugten und geborenen Menschen
Stammzellgewinnung ohne Embryonen			
Dedifferenzierung somatischer Zellen	nein	nein	ja

* In-vitro-Fertilisation zur Erzeugung von Embryonen für Forschungszwecke bzw. Verwendung überzähliger Embryonen; Präimplantationsdiagnostik; Klonen

Quelle: eigene Zusammenstellung von Informationen aus Green 2007, ergänzt

1.3.3 Tissue Engineering

Unter „Tissue Engineering“ versteht man die Züchtung von Ersatzgewebe in Zellkultur mithilfe von Wachstumsfaktoren und Gerüstsubstanzen sowie anschließender Transplantation dieser Konstrukte in den Empfänger. Hierbei kommen sowohl Zellen allogener als auch autologer Herkunft zum Einsatz. In Deutschland überwiegen zurzeit Produkte und Anwendungen auf Basis autologer Zellen (Hüsing et al. 2003a; Hüsing et al. 2004), was nicht zuletzt auf die bislang herrschenden rechtlichen Rahmenbedingungen für eine Markteinführung (Erfordernis einer Herstellerlaubnis, Ausnahme von der Produktzulassungspflicht) zurückzuführen ist (Bock et al. 2005; Hüsing et al. 2004). Hier ist voraussichtlich Ende 2008 eine Änderung abzusehen, wenn der Vorschlag der EU-Kommission zur Regelung von neuen Arzneimitteln auf Gen-, Zell- und Gewebebasis, der im Mai 2007 vom EU-Ministerrat angenommen wurde, in Kraft tritt (European Commission 2007; Muckenfuss et al. 2007). Er sieht vor, Zelltherapeutika und „Tissue Engineering“-Produkte sowie Gentherapeutika unter dem Dach des Arzneimittelrechts einheitlich zu regulieren. Dabei ist eine verpflichtende zentrale Zulassung für alle drei Produktklassen vorgesehen (Capgemini Deutschland GmbH 2007, S. 18).

Wegen ihrer relativ einfachen Kultivierbarkeit sind verschiedene autologe Haut- und Knorpelprodukte am weitesten entwickelt und befinden sich – wenn auch in geringem Umfang – im routinemäßigen klinischen Einsatz. Hautprodukte werden vor allem für die Behandlung schwerer Verbrennungen und chronischer, schlechtheilender Wunden eingesetzt (MacNeil 2007). Klinisch eingesetzte Knorpelprodukte dienen vor allem der Versorgung von traumatischen Verletzungen des Knorpels im Kniegelenk, z. B. nach Sportverletzungen. Es ist Gegenstand der aktuellen Entwicklungen, die Indikationen auch auf Knorpelverletzungen in anderen Gelenken auszudehnen sowie auf Knorpeldefekte, die auf andere Ursachen zurückzuführen sind (z. B. Arthritis) (Richter 2007; Ringe et al. 2007). 2003 wurde das Weltmarktvolumen für Haut- und Knorpelprodukte des „Tissue Engineering“ auf Basis tatsächlicher Verkaufszahlen auf etwa 60 Mio. Euro geschätzt (Hüsing et al. 2003a); diese Zahlen wurden im Rahmen dieser Studie aktualisiert und beliefen sich für das Jahr 2006 nunmehr auf etwa 80 Mio. Euro. Seit Kurzem werden auch Produkte für die chirurgische Behandlung der Harninkontinenz auf der Basis von adulten Stammzellen aus Muskel- bzw. Fettgewebe angeboten (Furuta et al. 2007).

In der Entwicklung befinden sich darüber hinaus u. a. mit autologen Zellen beschichtete Gefäßprothesen (Baguneid et al. 2006; Campbell/Campbell 2007) sowie Produkte auf der Basis autologer Muskelzellen zur Behandlung von Stuhlinkontinenz und Herzinsuffizienz/Herzinfarkt, deren klinische Anwendung in den kommenden fünf Jahren für möglich gehalten wird (U. S. DHHS 2005, S. 13). Die Herstellung von komplexeren Geweben und Organen ist hingegen erst langfristig zu erwarten, da zum einen noch das Problem der Gefäßbildung zur Durchblutung dieser Konstrukte gelöst werden muss (Ko et al. 2007), zum anderen das grundlegende Verständnis von Zelldifferenzierung und -wachstum, Gewebebildung und Regenerationsprozessen noch erweitert werden muss (Gurtner et al. 2007; Pampaloni et al. 2007; Stoltz et al. 2006). Zudem sind Fragen der industriellen Produktion entsprechender Zellen und Produkte, auch unter Einhaltung der erforderlichen Qualitätsstandards, sowie der Logistik noch zu lösen (Fahy et al. 2006; Williams/Sebastine 2005).

1.3.4 Autologe Zellen als Vehikel für Antigene und Gene

Zelltherapien beinhalten auch das Konzept, die in den Körper des Patienten eingebrachten Zellen als Vehikel, nicht jedoch als sich dort dauerhaft ansiedelnde Transplantate zu nutzen.

Dabei ist es denkbar, dass man Zellen für die gezielte Heranführung von therapeutisch wirksamen Substanzen an einen definierten Ort im Körper verwendet („Drug Delivery“). Hierfür kann man sich die Fähigkeit bestimmter Zelltypen zunutze machen, sich bevorzugt in bestimmten Nischen anzusiedeln („homing“) bzw. von bestimmten molekularen Signalen „angelockt“ zu werden. Die Zellen können auch gentechnisch verändert sein. Auf diese Weise können z. B. therapeutisch wirksame Gene in den Körper eingeschleust werden und dort zumindest transient, d. h. für die Zeitdauer der Lebensfähigkeit und des Verbleibs der eingeführten Zellen im Körper, aktiv sein.

Patientenindividuelle Tumorvakzine

Im Folgenden wird dieses Therapieprinzip am Beispiel von Immuntherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen dargestellt. Innerhalb der Immuntherapien werden auch individualspezifische Tumorvakzine eingesetzt, die zum einen auf die patientenindividuell vorliegenden Krebsantigene ausgerichtet sein können und sich zum anderen eines bestimmten Zelltyps des Immunsystems, der dendritischen Zellen bedienen, um eine wirksame Immunantwort auszulösen.

Immuntherapien von Krebs zielen darauf ab, sich die Fähigkeit des Immunsystems zunutze zu machen, Krebszellen spezifisch zu erkennen und zu eliminieren. Folgende Voraussetzungen werden für Immuntherapien genannt (Schirrmacher 1997, ergänzt):

- Existenz von qualitativen oder quantitativen Unterschieden zwischen Tumorzellen und normalen Zellen;
- prinzipielle Fähigkeit der Erkennung solcher Unterschiede durch das Immunsystem;
- prinzipielle Fähigkeit des Immunsystems, erkannte Tumorzellen wirksam zu eliminieren;
- Lernfähigkeit und Stimulierbarkeit des Immunsystems (z. B. durch Tumorvakzine), um solche Unterschiede besser zu erkennen und effektive Eliminierungsreaktionen durchzuführen.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche tumorassoziierte Antigene identifiziert und molekular charakterisiert. Auf dieser Basis wurden Impfstoffe auf Basis synthetischer

Peptide, nackter DNA, rekombinanter Viren und dendritischer Zellen hergestellt und auch in klinischen Versuchen erprobt. Allein im Jahr 2003 wurden 216 laufende klinische Studien mit Tumorvakzinen in Krebspatienten ermittelt (Rosenberg et al. 2004). Durchschlagende Erfolge waren jedoch nicht zu verzeichnen. Um eine Tumoreliminierung durch das Immunsystem zu erreichen, müssten folgende Voraussetzungen gegeben sein (Rosenberg et al. 2004):

– große Anzahl von Immunzellen in vivo, die die Krebsantigene erkennen;

– Wanderung dieser Immunzellen zum Tumor und Infiltrierung des Tumors;

– Auslösung wirksamer Immunreaktionen im Tumor, die die Tumorzellen letztlich eliminieren (z. B. Cytokinausschüttung, direkte Lyse der Tumorzellen).

Bei Überprüfung dieser Voraussetzungen zeigte sich, dass die geringe Wirksamkeit der eingesetzten Tumorvakzine möglicherweise darauf zurückzuführen war, dass die Krebszellen der Eliminierung durch das Immunsystems aktiv zu entgehen versuchen: Zu diesen sogenannten immunevasiven Mechanismen gehören die Herunterregulierung von Zielantigenen und der antigenpräsentierenden Maschinerie, die Sekretion hemmender Cytokine und die Rekrutierung regulatorischer Immunzellen am Tumorort (Schnurr et al. 2002). Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass es komplexerer Immuntherapiekonzepte bedarf, um wirklich therapeutische Effekte zu erzielen (Bhardwaj 2007).

Ein als vielversprechend eingestufter Ansatz ist der Einsatz patienteneigener dendritischer Zellen, die ex vivo mit den für den Tumor des Patienten charakteristischen Antigenen beladen und dann als Impfstoff verabreicht werden (Gilboa 2007): Dendritische Zellen sind Zellen des Immunsystems, die darauf spezialisiert sind, Antigene aufzunehmen, zu präsentieren und T-Zellen zu aktivieren. Erst durch die Interaktion mit den Tumorantigen präsentierenden dendritischen Zellen werden die T-Zellen so aktiviert, dass sie entsprechende Tumorzellen tatsächlich eliminieren können. Für die Behandlung eines Patienten mit Tumorvakzinen auf Basis dendritischer Zellen werden zunächst patienteneigene dendritische Zellen aus dem peripheren Blut isoliert. Sie werden in vitro mit den Tumorantigenen beladen. Dies kann erfolgen, indem den dendritischen Zellen exogen entsprechende antigene Peptide, Proteine oder patientenspezifische Tumorlysate zugesetzt werden. Auch eine gentechnische Veränderung mit antigencodierender DNA ist möglich. Insgesamt besteht noch Optimierungsbedarf auf allen Stufen dieses Prozesses (Barratt-Boyes/Figdor 2004).

Durch kontinuierliche Verbesserung dieses Therapieprinzips befindet sich derzeit eine größere Anzahl von Impfstoffkandidaten in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Prüfung. Tabelle 5 zeigt eine Auswahl der am weitesten fortgeschrittenen autologen Tumorvakzine. Bei erfolgreichem Abschluss dieser Studien kann innerhalb der nächsten fünf Jahre mit ersten Marktzulassungen gerechnet werden (Fox 2007b).

Tabelle 5

Übersicht über autologe Tumorvakzine in fortgeschrittenen Entwicklungsstadien

Indikation	Produktname	Unternehmen	Produktbeschreibung	Status
Prostatakrebs	Provenge®	Dendreon Corp.	patienteneigene dendritische Zellen werden ex vivo mit rekombinantem Antigen beladen	Zulassung nach Vorlage zusätzlicher klinischer Daten in 2008 erwartet
Nierenzellkarzinom	Reniale®	LipoNova AG	autologe Tumorvakzine	Phase-III-Studien erfolgreich abgeschlossen
Non-Hodgkin‘s Lymphom	MyVax®	Genitope Corp.	patientenspezifisches Tumorantigen wird an Trägerprotein gebunden und zusammen mit adjuvanten Immunstimulator verabreicht	Phase-III-Studien
Non-Hodgkin‘s Lymphom	Specific™ (ehemals FavId®)	Favrille, Inc.		Phase-III-Studien
Non-Hodgkin‘s Lymphom	BiovaxID™	Biovest International, Inc.	Beladung patienteneigener dendritischer Zellen mit Antigenen aus einem Lysat ihres Tumors	EU- und US-Zulassung in 2009 angestrebt

Quelle: Fox 2007b, modifiziert und ergänzt; Harzstark/Small 2007; Lee et al. 2007

1.4 Fazit

In diesem Kapitel wurde eine Übersicht über Therapieoptionen gegeben, bei denen der Aspekt der „Individualisierung“ insbesondere in einem Herstellverfahren mit einer Losgröße von eins und dem daraus resultierenden Produkt begründet liegt. Es erlangt seine besondere therapeutische Qualität dadurch, dass es nur für den Zielpatienten, nicht aber für andere Menschen in vergleichbarer Weise geeignet bzw. wirksam ist.

Dies stellt einen Paradigmenwechsel gegenüber den meisten etablierten pharmazeutischen und medizintechnischen Herstellverfahren dar. Zudem ergeben sich besondere Herausforderungen daraus, wie Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit solcher „Unikate“ und ihrer Herstellverfahren überprüft und in jedem Einzelfall gewährleistet werden können. Somit stellen sich besondere Anforderungen an die Qualitätssicherung und -kontrolle der Verfahren und Produkte. Neuartige Anforderungen dürften auch an die Infrastruktur und Logistik zur Produktion und Bereitstellung der Unikate gestellt werden – die Fertigung in kleinen, dezentralen Einheiten „nahe am Patienten“ dürfte hier zunehmend an Bedeutung gewinnen (Dietz et al. 2007). Eine wesentliche Hürde liegt auch darin, dass das therapeutische Unikat durch seine Individualisierung einen klinischen Zusatznutzen bringt, der den in der Losgröße 1 liegenden Mehraufwand – im Vergleich zur „Massenproduktion“ – rechtfertigt.

Ein Teil der hier diskutierten therapeutischen Unikate erlangt seinen individuellen Charakter zudem dadurch, dass körpereigene Zellen des Patienten verwendet werden.

Wie in der Fallstudie zu Stammzellen aus Nabelschnurblut (Kap. VI) exemplarisch aufgezeigt werden wird, bestehen für körpereigene Zellen und Materialien meist verschiedene Nutzungsoptionen, sodass sich für (potenzielle) Patienten damit prinzipiell verschiedene Wahl- und Handlungsmöglichkeiten eröffnen, sofern die Entscheidung zur Gewinnung der entsprechenden körpereigenen Materialien von einer tatsächlichen Erkrankung zeitlich entkoppelt erfolgen kann: Sie stehen vor der Grundsatzfrage, ob sie Körpermaterialien überhaupt einer Nutzung zuführen wollen, und wenn ja, welcher. Mögliche Nutzungen umfassen

- eine exklusive individuelle Nutzung, wobei zum Zeitpunkt der Gewinnung des körpereigenen Materials eine mögliche Erkrankung eher hypothetisch ist;
- die allogene Nutzung für therapeutische Zwecke tatsächlich erkrankter Menschen;
- die Bereitstellung für kommerzielle Zwecke;
- die Bereitstellung für Forschungszwecke.

Altruistische Spenden und kommerzielle Nutzungen stehen mit vielfältigen Folgewirkungen miteinander im Wettbewerb. Hier besteht Handlungsbedarf, Rahmenbedingungen zu erhalten, die Menschen nicht zur Nutzung von Körpersubstanzen drängen. Daneben zeigen u. a. Entwicklungen im „Tissue Engineering“ und der Zell- und Gewebespende, dass angesichts der sich abzeichnenden wirtschaftlichen Potenziale die früher eindeutigeren Grenzen zwischen Gemeinnützigkeit und Kommerzialisierung, Selbstlosigkeit und Eigennutz zunehmend verwischen und beispielsweise auch die Debatten prägen und schwierig machen, die im Vorfeld der Regulierung von neuen Arzneimitteln auf Gen-, Zell- und Gewebebasis unter dem Dach des Arzneimittelrechts, die im Mai 2007 vom EU-Ministerrat angenommen wurde (European Commission 2007; Muckenfuss et al. 2007), geführt wurden. Zudem sollte sichergestellt sein, dass Personen, die Körpermaterialien nutzen wollen, ihre Entscheidung in Kenntnis aller Informationen und Zusammenhänge treffen können. Dies ist bislang nicht immer der Fall.

Die Verwendung individualspezifischer embryonaler oder pluripotenter Stammzelllinien ist dabei ein besonders kontrovers diskutierter Weg zur Gewinnung therapeutischer Unikate. Seit der erstmaligen Etablierung menschlicher embryonaler Stammzelllinien (Shamblott et al. 1998; Thomson et al. 1998) wird in vielen Ländern, darunter auch Deutschland, eine kontroverse wissenschaftliche und gesellschaftliche Debatte über die Frage geführt, anhand welcher ethischer Kriterien die Anwendung der entsprechenden Technologien beurteilt und welche Rechtsinstrumente angewendet werden sollen (Heinemann/Kersten 2007, S. 16 f.). Nach bisherigem Stand der Technik müssen menschliche embryonale Stammzellen aus frühen menschlichen Embryonen gewonnen werden, wobei die im Labor kultivierten Embryonen zerstört werden. Auf diese Debatte kann hier nicht im Einzelnen eingegangen werden, vielmehr sei auf einschlägige Publikationen und Dokumente verwiesen (z. B. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2001; EK 2002b; Heinemann/Kersten 2007; Nationaler Ethikrat 2001; Wobus et al. 2006). In Deutschland wird der rechtliche Rahmen durch das Embryonenschutzgesetz und das Stammzellgesetz abgesteckt. In den kommenden Jahren wird die Debatte fortzuführen sein, ob und wie dieser Regelungsrahmen weiterzuentwickeln ist (Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung 2007; Deutsche Forschungsgemeinschaft 2006; Nationaler Ethikrat 2007b). Im April 2008 wurde eine Verschiebung des Stichtags vom Deutschen Bundestag beschlossen, zu dem menschliche embryonale Stammzellen gewonnen worden sein müssen, um in Deutschland für die Forschung verwendet werden zu dürfen.

Zugleich wird deutlich, dass mit den zurzeit verfolgten Ansätzen wissenschaftlich-technische, medizinische, ethische, rechtliche und gesellschaftliche Fragen auch für die individualisierte Medizin aufgeworfen werden, wie sie bislang bereits im Kontext der Stammzellforschung, des therapeutischen und reproduktiven Klonens und der Präimplantationsdiagnostik intensiv und kontrovers diskutiert werden. Wegen des bislang noch weitgehend hypothetischen Charakters dieser Optionen und der sehr komplexen Aspekte konnten diese hier nur schlaglichtartig genannt, aber nicht vertieft werden. Gerade deshalb besteht aber Bedarf, die Entwicklungen aufmerksam weiter zu verfolgen.

2. Biomarkerbasierte individualisierte Medizin

Der zweite wissenschaftlich-technologische Strang innerhalb des Konzepts einer individualisierten Medizin beruht auf der Erkenntnis, dass die Veranlagung zur Ausbildung bestimmter Krankheiten, die Krankheitsentstehung und der Krankheitsverlauf durch ein komplexes Zusammenspiel von Genen, Umweltfaktoren (z. B. Ernährung, Exposition gegenüber Umweltschadstoffen, Krankheitserregern), Lebensführung und sozialem Status, psychischer Verfassung sowie von Interventionen (z. B. Medikamentengabe) bestimmt wird und sich somit in ihrer Ausprägung von Individuum zu Individuum unterscheidet.

Diese Erkenntnis ist keineswegs neu, und es entspricht dem Selbstverständnis und der Praxis der Medizin, die nach dem aktuellen Kenntnisstand relevanten Einflussfaktoren für das jeweilige Individuum zu ermitteln und unter Heranziehung der bestmöglichen externen Evidenz in eine für den einzelnen Patienten bedarfsgerechte Therapieentscheidung umzusetzen (Fierz 2004; Sackett et al. 1996). Allerdings besteht hier weiterhin Bedarf, die Übertragung der an großen Populationen gewonnenen Erkenntnisse auf den einzelnen Patienten noch zu verbessern und zu verfeinern, d. h., eine verbesserte Stratifizierung der Patientenpopulationen im Hinblick auf die jeweilige klinische Fragestellung zu erreichen. Dieser Bereich der individualisierten Medizin zeichnet sich somit vor allem durch eine über den Status quo hinausgehende Stratifizierung der Patientenpopulationen aus und könnte – wohl zutreffender – auch als „stratifizierte Medizin“ bezeichnet werden.

Diese Stratifizierung kann über klinische Biomarker erreicht werden. Sie stellen das Bindeglied dar, über das ein individueller Patient einer Subpopulation der Erkrankten zugeordnet werden kann, für die eine subpopulationsspezifische Diagnose gestellt, eine entsprechende Prognose abgegeben oder ein auf die Subpopulation angepasstes Therapieschema gewählt werden kann. Hiervon verspricht man sich letztlich ein besseres Ergebnis als es ohne diese Stratifizierung möglich wäre. Somit sollen Biomarker das bisher verwendete Set an Kriterien für klinische Entscheidungen durch zusätzliche ergänzen, bisherige Kriterien durch aussagekräftigere ersetzen oder neue bereitstellen.

Zwar sind solche Kriterien bzw. Biomarker nicht a priori durch die Messtechnik oder ihre biologische Basis definiert. In einen Zusammenhang mit der individualisierten bzw. stratifizierten Medizin werden jedoch insbesondere diejenigen Biomarker gestellt, die sich aus der Postgenomforschung und einem vertieften Verständnis der Krankheitsprozesse auf molekularer Ebene ergeben. Für eine klinische Umsetzung sind zusätzlich zu den Biomarkern geeignete Technologieplattformen erforderlich, die nicht nur die Identifizierung von Biomarkern ihre Korrelation mit Krankheitsprozessen und die Ermittlung ihrer Häufigkeit bzw. Verbreitung in Populationen in der Forschung decken, sondern die zudem ihren Routineeinsatz in der Klinik ermöglichen (Cheng et al. 2006).

In diesem Kapitel wird zunächst ein Überblick über relevante Biomarker gegeben. Anschließend wird auf Technologieplattformen zu ihrer Messung, den aktuellen Stand der Technik und mögliche künftige Entwicklungen eingegangen. Im dritten Teil wird schließlich ein Überblick gegeben, wie dies konkret in die medizinische Praxis umgesetzt werden soll und anhand von Beispielen erläutert, worin der Beitrag zu einer individualisierten Medizin besteht. Dabei wird von dem Konzept einer individualisierten Medizin ausgegangen, nach dem entsprechende Verfahren auf allen Stufen der Gesundheitsversorgung zum Tragen kommen: Dies reicht vom Screening mit dem Ziel der Detektion von Krankheitsdispositionen und der individuellen Risikospezifizierung über die Krankheitsdiagnose, die Bewertung der Krankheitsprognose, die Auswahl geeigneter Therapieoptionen bis zur Therapieverlaufskontrolle und Nachsorge.

2.1 Definition und Arten von Biomarkern

Unter einem Biomarker versteht man 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. Indem Biomarker einen „Normalzustand“ charakterisieren, stellen sie ein Referenzsystem bereit, um Abweichungen vom Normalzustand vorherzusagen oder zu entdecken (Dalton/Friend 2006, S. 1165). Biomarker können statisch oder dynamisch veränderbar sein. Einsatzbereiche für Biomarker liegen in der pharmazeutischen Forschung, wo sie das Verständnis darüber erweitern, ob und wie Wirkstoffe verstoffwechselt werden, ob und wie sie wirken und wie ihre Sicherheit zu bewerten ist. In der klinischen Anwendung können sie dazu dienen, die molekulare Definition einer Krankheit zu erweitern und somit die Diagnose zu unterstützen, zur Prognose des wahrscheinlichen Verlaufs einer Krankheit beizutragen, die Vorhersage des Ansprechens auf bestimmte Therapien zu unterstützen und beim Monitoring einer Therapie eingesetzt zu werden.

Es gibt viele unterschiedliche Arten von Biomarkern, die auf verschiedenen organisatorischen Ebenen des Organismus erhoben werden können: Dabei kann es sich um ganze Organe oder Gewebe, aber auch um Zellen oder subzelluläre Strukturen oder Prozesse handeln, um strukturelle oder funktionelle Parameter, um statische oder dynamische. Es können biochemische Parameter sein (z. B. Cholesterinspiegel im Blut), aber auch anatomische, morphologische oder cytologische Parameter (z. B. histopathologische Unterscheidungskriterien zwischen normalen Zellen und Krebszellen; Durchmesser von Blutgefäßen). Biomarker können zudem auf der Ebene des Genoms (z. B. Anzahl und Struktur der Chromosomen, Vorliegen bestimmter Genvarianten bzw. Mutationen, Genotypisierung auf SNP-Basis, Kopienzahlvariationen, epigenetische Veränderungen), des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms ermittelt werden.

Die Messung kann an lebendem biologischem Material in vivo oder ex vivo durchgeführt werden, teilweise aber

auch an totem bzw. konserviertem biologischem Material. Für einen klinischen Einsatz sind nichtinvasive bildgebende Verfahren oder aber eine leichte, möglichst nichtinvasive Gewinnbarkeit des Materials erwünscht, in dem eine Ex-vivo-Messung vorgenommen wird. Deshalb sind Messungen in Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin, Speichel und Sputum von großer Bedeutung.

Die mögliche Vielfalt der Biomarker sei am Beispiel Krebs erläutert. Biomarker für Krebs sind Substanzen, Strukturen oder Prozesse, die die Anwesenheit von Krebs im Körper anzeigen (Srivastava 2006). Biomarker für Krebs existieren in vielfältigen Formen, so z. B. (Dalton/Friend 2006, S. 1165):

– Patientenphysiologie (Gesundheitszustand und Leistungsfähigkeit des Patienten);

– Bildinformationen (wie z. B. aus Mammografie für Brustkrebsdetektion, Röntgen und Computertomografie für Lungenkrebsdetektion);

– spezifische Moleküle in Körperflüssigkeiten (z. B. prostataspezifisches Antigen, [PSA], oder Krebsantigen 125);

– erbliche genetische Veränderungen (z. B. Mutationen in den BRCA-Genen);

– Gen- oder Proteinexpressionsprofile;

– zellbasierte Marker (z. B. zirkulierende Tumorzellen).

Allerdings sind nur einige wenige Biomarker tatsächlich in klinischer Anwendung, obwohl die Zahl der Publikationen, die über die Entdeckung von Biomarkern mit potenzieller klinischer Anwendbarkeit berichten, in die Hunderttausende geht (Srivastava 2006, S. 223).

Obwohl es von der jeweiligen Krankheit und der klinischen Fragestellung abhängt, welche konkreten Anforderungen an einen Biomarker und das Verfahren zu seiner Messung – auch im Vergleich zu alternativen Messverfahren – zu stellen sind, können die folgenden generellen Anforderungen eine Orientierung bieten (Nestor et al. 2004):

– hohe Sensitivität und Spezifität des Biomarkers;

– Robustheit des Testverfahrens;

– enge Korrelation des Biomarkers mit dem zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der Krankheit;

– nichtinvasives Messverfahren;

– niedrige Kosten, leichte Durchführbarkeit;

– Eignung für breite Anwendung.

Insgesamt zeigt sich, dass ein intensives Wechselspiel existiert zwischen Technologieplattformen, die bestimmte Messungen erst ermöglichen, der Identifizierung von molekularen Biomarkern, dem wachsenden Kenntnisstand über Krankheitsprozesse auf molekularer Ebene und dem Ausloten von Möglichkeiten der Anwendung in der Klinik. Diese Interaktionen treiben die künftige wissenschaftlich-technische Entwicklung bei den Biomarkern.

2.2 Technologieplattformen zur Messung von Biomarkern

2.2.1 Biomarker auf der Ebene des Genoms

Stand der humangenetischen Diagnostik

Humangenetische Untersuchungen fassen alle Methoden zusammen, die Aufschluss über die genetische Ausstattung eines Menschen geben (Propping et al. 2006, S. 29). Im Kontext dieses Berichts sind vor allem diejenigen Untersuchungen von Interesse, die Aufschluss über krankheitsverursachende bzw. -mitverursachende genetische Veränderungen geben. Die meisten dieser genetischen Veränderungen sind erblich, bleiben das ganze Leben über bestehen und können an die Nachkommen weitervererbt werden. Damit unterscheiden sich genetische Veränderungen in ihrer Qualität deutlich von anderen diagnostischen Parametern, die in der Regel nur das jeweilige Individuum, nicht aber dessen Verwandte betreffen und die sich zudem im Verlauf des Lebens bzw. in Abhängigkeit von Interventionen verändern (z. B. normalisieren) können. Entsprechende genetische Untersuchungen können daher zu jedem Zeitpunkt im Leben eines Individuums durchgeführt werden. Davon abzugrenzen sind somatische Mutationen, die im Laufe des Lebens in Körperzellen entstehen und nicht über die Keimbahn an nachfolgende Generation weitervererbt werden (Propping et al. 2006, S. 29). Solche somatischen Mutationen spielen beispielsweise bei der Krebsentstehung eine Rolle (Hanahan/Weinberg 2000).

Im Vergleich zu biochemischen und klinischen Untersuchungen von Symptomen ermöglichen es genetische Tests, Erbkrankheiten direkt, ursächlich und spezifisch zu diagnostizieren und Aussagen über das Vorliegen einer Erbkrankheit nicht erst mittelbar an den Auswirkungen der genetischen Veränderung auf der Ebene phänotypischer Symptome oder beeinträchtigter biochemischer Funktionen festzustellen. Ein wesentlicher Einsatzbereich sind daher diagnostische Untersuchungen zur Überprüfung einer klinischen Verdachtsdiagnose auf Erbkrankheiten. Während biochemische und klinische Untersuchungen in der Regel erst diagnostisch einsetzbar sind, wenn die Erkrankung bereits aufgetreten ist oder sich zumindest in einem Frühstadium befindet, erweitern genetische Tests die Diagnosemöglichkeiten erheblich, und zwar auf die Einsatzbereiche

– vorhersagende genetische Testung vor Auftreten der Erkrankung (prädiktiv);

– vor der Geburt noch im Mutterleib (pränatal);

– In-vitro-Fertilisationen an Eizellen (Polkörperdiagnostik) und am Embryo vor seiner Implantation in die Gebärmutter (Präimplantationsdiagnostik, in Deutschland verboten);

– die Untersuchung einer gesunden Person auf Überträgerstatus, d. h. auf Heterozygotie bei rezessiven Erbkrankheiten.

Bisher in der klinischen Praxis eingesetzte genetische Untersuchungen zielen ganz überwiegend auf die Diagnose

von Chromosomenstörungen ab sowie auf die Diagnose von Erbkrankheiten, für die das Vorliegen von Mutationen in einem oder wenigen Genen notwendige und hinreichende Voraussetzung ist. Anfang 2007 waren 3 345 Phänotypen bzw. Krankheiten bekannt, für die eine Mutation als Krankheitsursache identifiziert wurde, und 2 002 Genorte, die mindestens eine Punktmutation aufweisen, die eine Krankheit oder eine Tumorbildung verursacht (McKusick 2007). Damit sind knapp zwei Drittel der bekannten monogen verursachten Erkrankungen molekular charakterisiert, wenn z. T. auch nicht vollständig (Schmidtke 2006). In Deutschland, Österreich und der Schweiz können zurzeit 777 genetisch bedingte Krankheiten molekulargenetisch untersucht werden (http://www.hgqn.de/; Stand November 2007). Bei den monogenen Krankheiten werden derzeit einzelne Gene gezielt mit geeigneten molekulargenetischen Methoden untersucht. Ein Screening vieler bzw. aller bekannten Erbanlagen im Sinne eines „Genchecks“ ist technisch, finanziell und zeitlich in der klinischen Praxis derzeit noch nicht realisierbar (Propping et al. 2006, S. 30). Dass bereits heute genetische Untersuchungen vorgenommen werden, bei denen mithilfe entsprechender mikroarraybasierter Verfahren über 65 verschiedene genetische Erkrankungen bzw. Abweichungen gleichzeitig untersucht werden (Shuster 2007), ist auf weltweit wenige spezialisierte Zentren beschränkt (z. B. http://www.bcm.edu/geneticlabs/cma/index.html).

Krankheitsverursachende bzw. -mitverursachende genetische Veränderungen (Mutationen) können auf verschiedenen Veränderungen der DNA-Struktur und der DNA-Sequenz beruhen. Hierzu gehören:

– veränderte Anzahl und Struktur der Chromosomen (Mutationen auf der Ebene des Karyotyps);

– Kopienzahlvarianten;

– Mutationen, die wenige oder einzelne Nukleotide betreffen;

– epigenetische Veränderungen.

In Abhängigkeit von der zu detektierenden Mutationen sind die jeweils am besten geeigneten Methoden zu wählen (Taylor/Taylor 2004). In Bezug auf die Erforschung dieser genetischen Veränderungen und ihrer Relevanz für die klinische Diagnostik lag der Schwerpunkt bislang – und vor allem durch die verfügbaren Technologien bedingt – auf der Ebene des Karyotyps und der Mutationen, die nur wenige Nukleotide betreffen. Durch Fortschritte in den Technologien und den wissenschaftlichen Ansätzen zur Untersuchung der genetischen Veränderungen beginnt sich dies zu wandeln.

Trends in der technologischen und der wissenschaftlichen Entwicklung

Es sind folgende Trends in der technologischen und der wissenschaftlichen Entwicklung zu verzeichnen:

– Technologische Entwicklung: Bereits im Zuge des Humangenomprojekts war es erforderlich, Technologien zu entwickeln, die eine hocheffiziente Analyse der Struktur und der Sequenz menschlicher DNA ermöglichen, was insbesondere durch Automatisierung, Miniaturisierung und Parallelisierung in Sequenzierautomaten nach dem Sangerverfahren sowie durch hochdichte DNA-Arrays erreicht wurde. Diese Entwicklung wird zurzeit zum einen durch neuartige Hochleistungssequenzierverfahren fortgeführt, die es möglich erscheinen lassen, innerhalb der nächsten zehn Jahre die DNA-Sequenzierung noch um Größenordnungen zu beschleunigen und zu verbilligen. Zum anderen werden die DNA-Arrays, die bislang vor allem für eine Genotypisierung auf SNP-Basis verwendet wurden, auch für die Analyse weiterer Struktur- und Sequenzvarianten, insbesondere Kopienzahlvarianten, weiterentwickelt (sog. Array-CGH-Chips, mit deren Hilfe eine genomweite komparative Genomhybridisierung vorgenommen werden kann).

– Wissenschaftliche Entwicklungen: Wesentlich durch die bisher zur Verfügung stehenden Technologien zur Charakterisierung und Untersuchung von DNA lag der Schwerpunkt der Analyse auf genetischen Variationen auf der Ebene des Karyotyps und der Nukleotidebene (SNPs), aber die Wissensbasis über Variationen zwischen diesen beiden Extrema ist bislang weniger intensiv gewesen (Feuk et al. 2006). Nunmehr weitet sich der Forschungsgegenstand zunehmend auch auf Kopienzahlvariationen sowie epigenetische Veränderungen beim Menschen aus. Zudem werden die bisherigen, auf die hypothesengetriebene Analyse von Kandidatengenen ausgerichteten Forschungsansätze zunehmend durch explorative, genomweite Ansätze zur Identifizierung krankheitsrelevanter DNA-Veränderungen ergänzt. Prototypisch hierfür stehen genomweite Assoziationsstudien, die zurzeit in großer Zahl und großem Umfang durchgeführt werden. Allein im Jahr 2007 wurden mehr als ein Dutzend solcher Studien publiziert (Pennisi 2007). Auf den Internetseiten des National Human Genome Research Institute in den USA ist eine aktualisierte Liste abrufbar (Hindorff et al. 2008). Ermöglicht durch technologische Weiterentwicklungen bei der Genomsequenzierung werden zusätzlich zu den populationsbasierten genomweiten Assoziationsstudien in den kommenden Jahren Totalsequenzierungen individueller Genome durchgeführt werden. Damit verlagert sich der Schwerpunkt der Analyse außerdem von monogenen Erbkrankheiten auf die genetischen Faktoren bei multifaktoriellen Erkrankungen.

Im Folgenden werden die krankheitsrelevanten genetischen Veränderungen sowie die Technologien zu ihrer Untersuchung näher charakterisiert. Implikationen für die DNA-basierte Diagnostik in der medizinischen Praxis werden in Kapitel VII dargelegt.

DNA-Sequenzierung

Für die Ermittlung der genauen Abfolge der einzelnen Nukleotide im DNA-Molekül wurde Mitte der 1970er Jahre die DNA-Sequenzierungstechnologie von Fred Sanger entwickelt. Im Zuge des Humangenomprojekts

wurde diese Technologie insbesondere durch Automatisierung, Miniaturisierung, Umstellung von radioaktiver auf Fluoreszenzmarkierung und Verbesserung der Software signifikant weiterentwickelt und der Kosten- und Zeitaufwand für DNA-Sequenzierungen drastisch verringert. Anspruchsvolle und umfangreiche DNA-Sequenzierungen, wie z. B. die Totalsequenzierung ganzer Genome, können dennoch nur in wenigen, technisch und finanziell gutausgestatteten Sequenzierzentren geleistet werden (Church 2006).

Seit einigen Jahren findet eine sehr dynamische Entwicklung bei DNA-Sequenzierungstechnologien statt. Insbesondere in den USA wurden durch die Auslobung von Preisgeldern und durch ein größeres, von den National Institutes of Health (NHGRI) aufgelegtes Forschungsförderungsprogramm gezielt Anreize gesetzt, um neue, deutlich kostengünstigere DNA-Sequenziertechnologien zu entwickeln (Service 2006). Als plakatives Ziel wurde formuliert, das gesamte Genom eines einzelnen Menschen für insgesamt 1 000 US-Dollar sequenzieren zu können, was gegenüber dem Stand von 2008 eine Kostenreduktion etwa um den Faktor 1 000 bedeuten würde. Dieses Ziel soll innerhalb der kommenden zehn Jahre erreichbar sein (Church 2006).

Hierzu wird zum einen die etablierte Sangertechnologie weiter optimiert, wobei Kostenreduktionspotenziale insbesondere in dem Verzicht auf die elektrophoretische Auftrennung, in der Miniaturisierung und in dem parallelen Erfassen von Millionen DNA-Fragmenten im selben Durchgang (Parallelisierung) gesehen werden. Zum anderen wird auch das Potenzial völlig neuer Konzepte ausgelotet. Die Ansätze zur DNA-Sequenzierung lassen sich in folgende Gruppen einteilen (Bonetta 2006; Service 2006):

– Sequenzierung durch Synthese: Dieser Ansatz ist unter den neuen Sequenzierungstechnologien bislang am weitesten entwickelt und beruht auf methodischen Weiterentwicklungen der Sangermethode. Das Messprinzip beruht darauf, dass während der Synthese eines DNA-Strangs das Anhängen eines Nukleotids gemessen und registriert wird. Mit dieser Technik sind bereits mehrere bakterielle Genome mit hoher Genauigkeit sequenziert worden. Allerdings muss die Technologie dahingehend verbessert werden, längere DNA-Fragmente sequenzieren zu können. Nachteilig ist auch die Abhängigkeit von der Polymerasekettenreaktion (PCR), die teuer ist und Kopierfehler einfügt. Hauptakteure in diesem Feld sind die Unternehmen 454 Life Sciences Corp. (USA), Illumina, Inc. (USA) sowie Agencourt Bioscience Corp. (USA). Seit 2007 bieten die Unternehmen 454 Life Sciences Corp. und Illumina, Inc. entsprechende Sequenzierautomaten auf kommerzieller Basis an (Check 2007b).

– Sequenzierung einzelner DNA-Moleküle: Bei der Sequenzierung von DNA-Einzelmolekülen wird, ähnlich wie bei der Sequenzierung durch Synthese, das Anfügen eines Nukleotids an einen wachsenden DNA-Strang detektiert, jedoch wird bei diesem Verfahren keine PCR benötigt. Hauptakteure sind die Unternehmen VisiGen Biotechnologies, Inc. (USA), Li-Core Biosciences, Inc. (USA) und Helicos BioSciences Corporation (USA). Mit dieser Technik wurde kürzlich das gesamte Genom des M13-Virus mit hoher Genauigkeit sequenziert (Harris et al. 2008).

– Sequenzierung durch Hybridisierung: Die Sequenzierung durch Hybridisierung auf der Basis von DNA-Arrays ist ebenfalls eine bis zur Kommerzialisierung entwickelte Technik. Sie wird insbesondere dann angewandt, wenn bei einer schon bekannten Gensequenz nach Variationen gesucht wird, z. B. in genomweiten Assoziationsstudien auf SNP-Basis. Das Prinzip ist, zunächst viele kurze DNA-Einzelstränge in jeder denkbaren Basenkombination zu synthetisieren, diese geordnet auf einem Array aufzubringen und mit der zu analysierenden DNA unter so stringenten Bedingungen zu hybridisieren, dass sich nur vollständig zueinander komplementäre Einzelstränge zu einem Doppelstrang zusammenlagern. Doppelsträngige DNA wird über ein Fluoreszenzsignal detektiert (Church 2006). Kommerzielle Anbieter entsprechender hochdichter Systeme sind die US-Unternehmen Affymetrix, Inc., Perlegen Sciences, Inc. und Illumina, Inc.

– Nanoporensequenzierungstechnologien. Bei der Nanoporensequenzierung wird ein DNA-Strang sequenziert, während er sich durch eine Pore mit einem Durchmesser von 1,5 nm hindurchzwängt. Hier sind noch grundlegende Probleme in Bezug auf die Nanoporen zu lösen.

Bei allen genannten Technologien sind noch Herausforderungen zu meistern, um die Kosten zu senken, die Genauigkeit der Sequenzierung sowie die Länge der sequenzierbaren DNA-Stränge zu erhöhen, den Durchsatz zu steigern und die informationstechnische Aufbereitung der Rohdaten zu optimieren (Service 2006). Letztere stellt zurzeit einen wesentlichen Flaschenhals dar. Der Wettbewerb ist intensiv, und zurzeit ist offen, welche der zuvor genannten oder ggf. sogar andere Ansätze „das Rennen machen“ werden.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Anforderungen an die jeweiligen DNA-Sequenzierungsverfahren von der jeweiligen Sequenzierungsaufgabe bzw. Fragestellung abhängen. Zum einen gibt es Abstufungen darin, welcher Anteil eines Genoms sequenziert werden soll: Bei einer „Totalsequenzierung“ kann es sich um das gesamte Genom oder nur die proteinkodierenden Regionen oder nur die euchromatischen Regionen handeln. Zum anderen sind geringere Anforderungen an die Leistungsfähigkeit der Sequenzierungstechnologie zu stellen, wenn es sich nicht um eine erstmalige Sequenzierung bislang völlig unbekannter Genomabschnitte handelt, sondern um die Ermittlung von Abweichungen von einer bereits vorliegenden Referenzsequenz. Bei einer solchen Resequenzierung ist es ausreichend, relativ kurze DNA-Stränge von etwa 30 Basenpaaren Länge zu sequenzieren (Marusina 2006). Häufig werden dabei auch schwierig zu sequenzierende Regionen vernachlässigt. Zudem ist die Genauigkeit wesentlich, mit der DNA-Sequenzen erstmals sequenziert bzw. Abweichungen von der Referenz-

sequenz ermittelt werden können. Ziel ist es, 99 Prozent des Euchromatins bzw. 93 Prozent des gesamten Genoms mit einer Fehlerrate von weniger als 10^{-6} sequenzieren zu können (Church 2005).

Nach wie vor stellt das Sangerverfahren insbesondere wegen seiner hohen Genauigkeit den Goldstandard dar, an dem konkurrierende Verfahren gemessen werden. Gleichwohl ist es wahrscheinlich, dass es künftig – wie bereits jetzt für das Sangerverfahren – zahlreiche technologische Varianten geben wird, die im Hinblick auf verschiedene Anwendungen und die jeweiligen Anforderungen an Genauigkeit, Durchsatz, Geschwindigkeit, apparativen Aufwand und Kosten optimiert wurden (Marusina 2006 u. 2007a).

Zurzeit werden die ersten Totalsequenzierungen viraler und bakterieller Genome, aber auch individueller menschlicher Genome mit den neuen Techniken vorgenommen. Im Frühjahr 2008 lagen die Genomsequenzen von vier Personen vor. Hierbei handelt es sich um Erbgutinformationen von zwei Pionieren der Genomforschung, Craig Venter und James Watson, sowie eines afrikanischen und eines chinesischen Mannes (Anonym 2008b). Kostete die erstmalige Totalsequenzierung des menschlichen Referenzgenoms im Rahmen des Humangenomprojekts noch 2,7 Mrd. US-Dollar und dauerte 13 Jahre, so wurde das Genom von Craig Venter (Levy et al. 2007) innerhalb von vier Jahren für etwa 70 bis 100 Mio. US-Dollar sequenziert, während die Kosten für die Sequenzierung des Genoms von James Watson (Wheeler et al. 2008) mit 1,5 Mio. US-Dollar angegeben werden, der erforderliche Zeitaufwand mit 4,5 Monaten (Wadman 2008). Die Kosten für die Sequenzierung des Genoms des chinesischen Mannes werden vom Beijing Genomics Institute (China) mit etwa 1 Mio. US-Dollar veranschlagt, die des Afrikaners vom US-Unternehmen Illumina, Inc. mit 100 000 US-Dollar (Anonym 2008b). Das US-Unternehmen Knome, Inc. bietet Privatpersonen die Totalsequenzierung ihres Genoms zu einem Preis von 350 000 US-Dollar an (Kaiser 2007). Wenn die Zahlen auch nicht unmittelbar vergleichbar sein dürften, so zeigen sie doch eindrücklich die dynamische Technologieentwicklung und Kostendegression, die in jüngster Zeit erzielt wurde.

Zeitgleich laufen mehrere größer angelegte Projekte an, die die Ermittlung vollständiger Genomsequenzen von Individuen zum Ziel haben. Hierzu zählen das Yanhuang Projekt, das vom Beijing Genomics Institute (BGI) in Shenzhen, China, durchgeführt wird und in dem die Genome von zunächst 100 Chinesen sequenziert werden sollen. Zudem ist das BGI auch an dem sogenannten „1 000 Genomes Project“ beteiligt, das in Kooperation mit dem Wellcome Trust Sanger Institute (Hinxton, Großbritannien) und drei US-Sequenzierzentren, die vom US National Genome Research Institute finanziert werden, durchgeführt wird. Innerhalb von drei Jahren sollen mit einem Budget von 30 bis 50 Mio. US-Dollar etwa 1 000 Genome in unterschiedlichem Abdeckungsgrad sequenziert werden, darunter auch Totalsequenzierungen der Genome von sechs Individuen, zwei Personen mit ihren Elternpaaren. Das Craig Venter Institute (Rockville, USA) plant für 2008 die Sequenzierung von zehn individuellen Genomen, das US-Unternehmen Knome hat Kapazitäten für die Sequenzierung von 20 menschlichen Genomen. Vorrangiges Ziel dieser Projekte ist die Erweiterung des bestehenden Katalogs von Genvarianten im menschlichen Genom um Varianten, deren Häufigkeit des Auftretens unter 1 Prozent liegt. Eine Korrelation der genetischen Daten mit phänotypischen (krankheitsbezogenen) Daten ist nicht vorgesehen.

Eine gewisse Sonderstellung nimmt das Personal Genome Project ein, das in den USA an der Harvard Medical School durchgeführt wird und durch die COUQ Foundation, Harvard Royalties, und das Broad Institute of Harvard & MIT finanziert wird. Es zielt darauf ab, die proteinkodierenden Abschnitte (ca. 1 Prozent des gesamten Genoms) der Genome von zehn Individuen zu sequenzieren. Anders als in den zuvor genannte Projekten sollen hier die genetischen Daten mit einer sehr umfassenden Sammlung gesundheitsbezogener und phänotypischer Daten (vollständige medizinische Unterlagen [Krankenakten] sowie umfangreiche Angaben zu Genaktivitäten, Proteinen, Körper- und Gesichtsmaße, MRI-Aufnahmen sowie Archivierung verschiedener Gewebeproben bzw. Zelllinien) korreliert werden. Zudem sollen sämtliche Daten allgemein zugänglich gemacht werden (Check Hayden 2008; Church 2005; Kaiser 2007).

Die beiden bislang publizierten Genomsequenzen von Individuen sind noch ohne wissenschaftliche und klinische Bedeutung (Check 2007a; Cohen 2007b), da Sequenzen individueller Genome ihr Potenzial im Hinblick auf die erforderliche Wissensbasis für eine individualisierte Medizin erst entfalten, wenn Hunderte oder Tausende dieser Totalsequenzen analysiert sind. Eine besondere Herausforderung besteht darin, die Information zu interpretieren, die durch die Totalsequenzierung der Genome einzelner Menschen erhalten werden kann. Ein Großteil der hierfür erforderlichen Wissensbasis existiert bereits bzw. wird kontinuierlich erweitert.

Allerdings ist sie über ein großes Spektrum an Informationsquellen (Datenbanken, Literatur) verstreut, die für verschiedene Zwecke angelegt wurden und unterschiedliche Formate, Quellen und Qualitätskriterien aufweisen. Daher wäre nicht nur eine Zusammenführung, Vereinheitlichung, und Strukturierung dieser verschiedenen Datenquellen erforderlich. Es müssten auch Werkzeuge bereitgestellt werden, die eine inhaltliche Erschließung der Wissensbestände und deren Nutzung für problemorientierte wissensbasierte Auswertung und Interpretation von Genomdaten ermöglichen. Die Einrichtung entsprechender Datenbanken ist vorgeschlagen, aber noch nicht umgesetzt worden. Die Kosten für den Betrieb entsprechender Wissenssysteme werden, basierend auf den Erfahrungen mit ähnlichen großen Datenbanken, auf mehrere Mio. US-Dollar pro Jahr geschätzt (Brenner 2007).

DNA-Arrays

DNA-Arrays wurden Anfang der 1990er Jahre entwickelt (Wadman 2006). Sie dienen der hochparallelen Durchfüh-

rung von DNA-Hybridisierungsexperimenten. Man unterscheidet zwei unterschiedliche Herstellverfahren für DNA-Arrays: entweder werden die immobilisierten DNA-Fragmente in situ auf dem Chip synthetisiert (Hersteller: Affymetrix, Inc. [USA], Roche NimbleGen, Inc. [USA], febit biomed gmbh [Deutschland], Invitrogen Corp. [USA], Agilent Technologies, Inc. [USA], CombiMatrix Corp. [USA], Nanogen, Inc. [USA]), oder es werden präsynthetisierte Oligonuklotide bzw. cDNAs gezielt auf die Chips aufgetragen (Hersteller: Clontech Laboratories, Inc. [USA], Sigma-Aldrich® Corp. [USA], MWG Biotech AG [Deutschland], GE Healthcare [Großbritannien], Nanogen, Inc. [USA]) (Stoughton 2005).

Zur Detektion der Hybridisierungsereignisse hat sich die Markierung mit Fluoreszenzfarbstoffen als Standardmethode etabliert. Weiterentwicklungen liegen in neuen Fluoreszenzmarkierungen, um die Probleme des Ausbleichens und des Quentchens, die die detektierbaren Signale schwächen, zu verringern. Zudem werden neuartige Detektionssysteme entwickelt, die auf eine optische Markierung verzichten. Hierzu gehören u. a. elektrische Biochips, elektrochemische Detektion, Impedanzspektroskopie, Feldeffekttransistoren und magnetische Methoden. Insbesondere die Nanotechnologie trägt zu verbesserten Detektionsmethoden und einer weiteren Miniaturisierung bei. Relevante Entwicklungen sind u. a. Messnadeln von Rasterkraftmikroskopen („cantilever“), Markierung und Detektion von Zielstrukturen mit Goldnanopartikeln, magnetischen Nanopartikel und Quantenpunkte („quantum dots“, d. h. nanoskalige Materialien mit maßgeschneiderten optischen bzw. elektronischen Eigenschaften) (Cheng et al. 2006; Wagner/Wechsler 2004).

Marktführer bei hochdichten DNA-Arrays sind die US-Unternehmen Illumina und Affymetrix. Stand der Technik ist es, SNPs zu Kosten von 1 bis 10 Cent pro SNP bei einem Parallelisierungsgrad („multiplexing level“) von 10^5 SNPs pro Test durchzuführen (Kim/Misra 2007). So bietet Affymetrix seit 2006 mit dem DNA-Array 500K zwei Chips zum Preis von 250 US-Dollar an, die – nach Überwindung anfänglicher Probleme mit einem fehlerhaften Auswertealgorithmus – zuverlässig 500 000 SNPs in einer biologischen Probe entdecken und vor allem in genomweiten Assoziationsstudien eingesetzt werden. Illuminas Konkurrenzprodukt testet bis zu 650 000 SNPs parallel (Wadman 2006). Seit 2007 ist auch das Affymetrix-Folgeprodukt SNP Array 6.0 verfügbar, das parallel 1,8 Millionen Marker (knapp 1 Millionen SNPs und ca. 800 000 Marker für Kopienzahlvarianten) abtestet.

Die Chipsysteme finden derzeit überwiegend in der biomedizinischen Forschung Anwendung Die wichtigste Anwendung ist die Erstellung von DNA-Expressionsprofilen (Kap. III.2.2.2). Bei der Analyse von Biomarkern auf der Ebene des Genoms werden DNA-Arrays vor allem bei der SNP-Genotypisierung und Kartierung, der Resequenzierung von genomischer DNA sowie der komparativen genomischen Hybridisierung eingesetzt (Beaudet/Belmont 2008; Hoheisel 2006; Schmidtke et al. 2007, S. 22 f.; Stoughton 2005). Sie sind insbesondere für Fragestellungen geeignet, in denen Unterschiede in ähnlichen DNA-Sequenzen detektiert und analysiert werden sollen. Nachteilig an arraybasierten Analysen ist, dass nur bekannte DNA-Sequenzen (bzw. die auf dem Array aufgebrachten Sequenzen) analysiert werden können. Nicht auf dem Array aufgebrachte Sequenzabschnitte, die möglicherweise in der Probe enthalten sind, können dann nicht detektiert und analysiert werden (Gresham et al. 2008). So ergab beispielsweise die vergleichende Analyse von DNA-Strukturvarianten im menschlichen Genom, dass die bislang zur Detektion von Kopienzahlvarianten eingesetzten Arrays einen wesentlichen Teil der Strukturvarianten nicht erfassen können und deshalb entsprechend weiterentwickelt und angepasst werden müssten (Kidd et al. 2008).

In Teilbereichen stehen DNA-Arrays im Wettbewerb mit der Totalsequenzierung von genomischer DNA, die durch technologische Weiterentwicklungen kostengünstiger und schneller werden wird. Allerdings gehen Experten davon aus, dass auch verbesserte DNA-Sequenzierverfahren immer noch so ressourcenintensiv sein werden, dass nur relativ wenige individuelle menschliche Genome komplett sequenziert werden können. Hier eröffnen sich Anwendungen für DNA-Arrays: Für eine Vielzahl von wissenschaftlichen und medizinischen Fragestellungen ist gar keine Totalsequenzierung erforderlich. Vielmehr ist es ausreichend, mithilfe von arraybasierten Verfahren diejenigen DNA-Abschnitte zu identifizieren, in denen eine Sequenzvariation vorliegt, und nur diese Abschnitte dann ggf. durch DNA-Sequenzierung genauer zu analysieren (Stratton 2008). Mit solchen Ansätzen könnten in einer großen Anzahl von individuellen Genomen kürzere, für die jeweilige wissenschaftliche und medizinische Fragestellung besonders interessante Genomabschnitte resequenziert werden. Für die letztgenannte Strategie wurden Ende 2007 mehrere technologische Ansätze publiziert, bei denen die interessierenden DNA-Regionen (bis zu 2 Prozent des Gesamtgenoms) zunächst mithilfe von DNA-Arrays identifiziert und „angereichert“ und nach Isolierung sequenziert und dadurch näher analysiert wurden (Stratton 2008). Experten gehen davon aus, dass diese Technologien sich auf absehbare Zeit als effizienter, schneller, kostengünstiger und flexibler erweisen werden, um Sequenzvariationen in Individuen im Vergleich zu einem Referenzgenom zu untersuchen (Gresham et al. 2008). Diese Technologien werden auch in den kürzlich angelaufenen Projekten zur Sequenzierung individueller Genome („1000 Genomes Project“, „Yanhuang Project“) eingesetzt.

Es ist absehbar, dass DNA-Arrays in den kommenden Jahren auch in die genetische Diagnostik breiteren Einzug halten werden, und zwar zunächst für Anwendungen, in denen auf etablierte Methoden und Wissensgrundlagen aufgesetzt werden kann, in denen die Möglichkeit zur Durchführung mehrerer paralleler Analysen einen komparativen Vorteil gegenüber etablierten Verfahren darstellt, und in denen die DNA-Arrayanalyse einen Zeit- und Kostenvorteil bedeutet. Dies werden voraussichtlich folgende Anwendungen sein (Jordan 2007; Schmidtke et al. 2007, S. 21 ff.):

– Detektion bestimmter Mutationen: Ein Beispiel ist ein Gentest auf Cystische Fibrose. Im CFTR-Gen sind mehrere hundert verschiedene Mutationen bekannt, die teilweise auch mit einem unterschiedlichen Schweregrad der Krankheit korreliert sind und die zudem unterschiedlich häufig in verschiedenen Populationen vorkommen. In der Regel wird jedoch nur auf das Vorliegen der häufigsten Mutationen getestet. In einigen Ländern ist ein Gentest auf Cystische Fibrose Bestandteil des Neugeborenenscreenings. Für diese Art der Analysen bieten sich DNA-arraybasierte Nachweisverfahren an, wobei das Array die wichtigsten oder alle bekannten Mutationen beinhalten könnte, weil mit herkömmlichen Verfahren die Kosten mit jeder zusätzlich abgeprüften Mutation nahezu linear ansteigen, wohingegen die Kosten bei Arrays weitgehend unabhängig von der Zahl der getesteten Mutationen sind. Mehrere Unternehmen (z. B. Osmetech plc [Großbritannien], Nanogen, Inc. [USA]) streben die Zulassung und Kommerzialisierung von arraybasierten Tests für Mutationen im CFTR-Gen für die nahe Zukunft an (Jordan 2007).

– Bestimmung des Allelstatus eines oder weniger Gene: Ein Beispiel für diesen Typ eines Gentests ist der 2003 von der FDA zugelassene DNA-arraybasierte pharmakogenetische Test AmpliChip® CYP450. Er kann eingesetzt werden, um den Allelstatus von Patienten in Bezug auf die Gene CYP2D6 und CYP2C19 zu ermitteln. Es werden insgesamt 30 verschiedene Allele parallel analysiert (De Leon et al. 2006; Vetter 2005). Wegen der hohen Kosten der Analyse (Größenordnung 1 000 Euro) und der Schwierigkeit, aus dem Ergebnis eindeutige Medikamentendosierungsempfehlungen abzuleiten, ist die Nutzung in der klinischen Praxis bisher begrenzt (Jordan 2007). Anfang 2008 boten mindestens 27 Firmen über das Internet SNP-basierte Analysen für Privatpersonen an (etc group 2008; sus 2008), darunter auch das deutsche Unternehmen LifeCode AG (http://www.life-codex.com). Offeriert werden in der Regel Analysen für Assoziationen für eine oder mehrere multifaktorielle Krankheiten für Preise ab etwa 1 000 US-Dollar bzw. Euro. So bietet beispielsweise das US-Unternehmen Navigenics, Inc. Privatpersonen eine SNP-Analyse, bei der Assoziationen mit 18 häufigen Krankheiten untersucht werden, für 2 500 US-Dollar an (Editorial 2008).

– Ermittlung von Deletionen oder Duplikationen in umschriebenen Chromosomenregionen: DNA-Arrays, die eine komparative genomischen Hybridisierung ermöglichen (sog. CGH-Arrays), stellen eine Übertragung der konventionellen komparativen genomischen Hybridisierung auf das Arrayformat dar, erfordern keine vorausgehende Zellkultur und zeichnen sich durch eine gesteigerte Auflösung aus. Mit den Arrays können auch Kopienzahlvarianten detektiert werden, die mit den herkömmlichen Methoden nicht erfasst werden. Ihnen wird das Potenzial zugemessen, in den nächsten Jahren die konventionelle Karyotypanalyse weitgehend zu ersetzen, sofern der Preis für arraybasierte Analysen noch weiter sinkt. 2007 wurden in etwa 10 Prozent der Chromosomenanalysen, die in der medizinischen Versorgung veranlasst wurden, Arrays eingesetzt (Beaudet/Belmont 2008). Zudem steht eine klinische Validierung, welche der mit diesen Verfahren detektierbaren genetischen Veränderungen Krankheitswert haben und welche nicht, noch aus (Schmidtke et al. 2007, S. 24). Damit verbunden ist eine wissenschaftsinterne Kontroverse, inwieweit „zielgerichtete“ oder aber Arrays mit genomweiter Abdeckung für die klinische Diagnostik von Syndromen, die mit Deletionen oder Duplikationen assoziiert sind, eingesetzt werden sollten. „Zielgerichtete“ Arrays beinhalten in der Regel diejenigen Chromosomenregionen, für die bekannt ist, dass hier aufgefundene Kopienzahlvarianten mit Phänotypen von Krankheitswert mit hoher Penetranz verbunden sind, während Arrays mit genomweiter Abdeckung zusätzliche Strukturvarianten, darunter auch häufig solche ohne bzw. mit unbekanntem Krankheitswert identifizieren können. Vor diesem Hintergrund bietet es sich an, bei der klinischen Diagnostik zunächst mit „zielgerichteten“ Arrays zu beginnen, und nur bei negativem Ergebnis (d. h. kein Hinweis auf die damit abprüfbaren Deletionen oder Duplikationen) den Einsatz von Arrays mit genomweiter Abdeckung für eine weitergehende Diagnostik in Erwägung zu ziehen (Beaudet/Belmont 2008).

Offen ist, inwieweit hochdichte Arrays mit genomweiter Abdeckung, die zurzeit in der Forschung für entsprechende Assoziationsstudien eingesetzt werden, auch klinische Anwendungen finden werden, oder ob hier nicht vielmehr „Themenarrays“ für spezifische diagnostische bzw. analytische Fragestellungen entwickelt werden (sollten).

Anwendung auf verschiedene genetische Veränderungen

Veränderungen auf der Ebene des Karyotyps

Veränderungen auf der Ebene des Karyotyps betreffen die Anzahl der Chromosomen sowie Veränderungen in ihrer Struktur, die so groß sind, dass sie unter einem Mikroskop sichtbar gemacht werden können. In einer bestimmten Phase der Zellteilung lassen sich die Chromosomen mikroskopisch sichtbar machen, fotografieren und nach morphologischen Gesichtspunkten (Anzahl, Größe, Lage des Zentromers, Bandenmuster nach spezifischer Anfärbung) analysieren. Auf diese Weise können zahlenmäßige Veränderungen, also ein zusätzliches oder ein fehlendes Chromosom (Aneuploidien), sowie Chromosomenmutationen in Form von Umorganisationen („rearrangements“), Heteromorphismen und fragile „sites“ detektiert werden, sofern sie drei Megabasen oder größer und daher unter einem Mikroskop erkennbar sind. Neben der mikroskopischen Untersuchung können durch Anwendung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zudem auch größere Translokationen, Deletionen, Duplikationen, Insertionen und Inversionen sichtbar gemacht werden. Die entsprechenden Techniken der FISH, der Multicolor-FISH und der Spektralen Karyotypisierung (SKY) sind in

der Routinediagnostik, darunter auch der Pränataldiagnostik, etabliert.

Die strukturellen Abnormalitäten treten etwa in einer von 375 Lebendgeburten auf. Ein Teil dieser Veränderungen der Anzahl bzw. Struktur der Chromosomen führt zu schwerwiegenden Krankheiten, Behinderungen und Fehlbildungen. Dieses Risiko, dass also mit solchen abweichenden Strukturvarianten eine Erbkrankheit verbunden ist, liegt zwischen 7 und 25 Prozent. Umgekehrt treten in jedem Individuum etwa vier bis sechs normale strukturelle Varianten auf, die offensichtlich nicht mit einer Krankheit assoziiert sind. Das Wissen darüber, inwieweit solche häufigen Heteromorphismen mit nicht als krankhaft gekennzeichneten Phänotypen korreliert sind bzw. inwieweit sie zu verbreiteten komplexen Krankheiten beitragen, ist gering (Feuk et al. 2006).

Kopienzahlvarianten

Unter Kopienzahlvarianten („copy number variant“, CNV) versteht man DNA-Segmente, die 1 Kilobase oder größer sind und in einer variablen Kopienzahl im Vergleich zum Referenzgenom vorhanden sind. CNVs können Insertionen, Deletionen und Duplikationen sein. Hierzu zählen auch großvolumige CNVs, die DNA-Segmente von mehr als 50 Kilobasen umfassen, und die durch arraybasierte komparative genomische Hybridisierung (Array-CGH) detektierbar sind. SNP-Analysen können CNVs nicht oder nur unvollständig erfassen, sodass andere methodische Ansätze erforderlich sind, um CNVs umfassend zu untersuchen. Während bis zum Jahr 2004 nur einige Dutzend wohldefinierter und nicht mit Krankheiten assoziierter submikroskopischer struktureller Varianten und Heteromorphismen bekannt waren, sind seitdem mehr als 600 dieser strukturellen Varianten beschrieben worden, die zusammen mindestens 104 Megabasen DNA umfassen (Feuk et al. 2006). CNVs sind weit über das Genom verteilt. Die Datenbank „Database of Genomic Variants“, die alle publizierten CNVs katalogisiert, wies im März 2007 knapp 6 500 Einträge auf. Doch gehen Experten davon aus, dass darin auch irrtümlich als CNVs identifizierte DNA-Abschnitte erfasst sind und damit die Zahl der CNVs überschätzt wird (Cohen 2007a; Kidd et al. 2008). CNVs sind damit etwa 100-mal weniger häufig als SNPs. Da aber jede CNV deutlich mehr Nukleotide umfasst als SNPs, sind mindestens 10 Prozent des Genoms von diesen Polymorphismen betroffen (Beckmann et al. 2007; Feuk et al. 2006). Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, dass jedes Genom mindestens zwölf CNVs enthält; im Genom von Craig Venter wurden etwa 60 CNVs identifiziert (Cohen 2007a). Es wird jedoch für realistisch gehalten, dass die Anwendung verfeinerter Analysen ergeben wird, dass jedes Individuum mehrere hundert CNVs aufweist, die mehr als 50 Kilobasen groß sind, eine wesentliche Anzahl mittelgroßer CNVs und Inversionen (8 bis 40 Kilobasen) und zahlreiche kleinere Strukturvarianten (1 bis 8 Kilobasen) (Feuk et al. 2006; Kidd et al. 2008). CNVs sind ebenso wie SNPs weit über das Genom verteilt. Zur Detektion submikroskopischer struktureller Varianten stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die entweder eine genomweite oder eine gezielte Suche zulassen und sich in dem Ausmaß ihrer Auflösung unterscheiden. Zurzeit wird an einer Verbesserung der Methoden zur CNV-Detektion und -Charakterisierung geforscht; hierbei sind Unternehmen wie z. B. deCODE genetics (Island), Illumina, Inc. (USA), Affymetrix, Inc. (USA) und Roche NimbleGen, Inc. (USA) aktiv. Neben einer Erhöhung der Auflösung geht es auch um die gleichzeitige Analyse von SNPs und CNVs, wie es beispielsweise mit dem Affymetrix DNA-Array SNP 6.0 möglich ist (Cohen 2007a). Allerdings steht keine einzige Methode zur Verfügung, die alle genomischen Strukturvariationen zugleich erfassen kann. Selbst eine Resequenzierung des Genoms könnte die strukturellen Variationen nicht vollständig, sondern nur teilweise erfassen (Feuk et al. 2006). Als Fernziel erhofft man sich, kombinierte Ansätze aus Hochdurchsatzgenomsequenzierung und der Detektion von Strukturvarianten zu etablieren, die eine wirtschaftliche gleichzeitige Analyse zu klinischen Proben ermöglichen. Eine Wissensbasis für die Etablierung neuer Plattformen für die Genotypisierung von CNVs stellt die erste hochauflösende Kartierung von CNVs auf der Basis von acht einzelnen Genomen dar (Kidd et al. 2008). In der Datenbank „DECIPHER“ werden CNVs erfasst, die mit Krankheiten assoziiert sind (Cohen 2007a). Die biologische Bedeutung von CNVs kann noch höher sein als die von SNPs, und es ist vor allen Dingen ein Einfluss der Gendosiseffekte auf den Phänotyp zu erwarten.

Die weitergehende Untersuchung von CNVs lässt ein vertieftes Verständnis folgender Aspekte erwarten:

– Beiträge zur Erklärung der unterschiedlichen Penetranz genetischer Krankheiten;

– Beiträge zur Erklärung für die Schwere der Ausprägung des resultierenden Phänotyps bei genetischen Krankheiten, Eröffnung von Prädiktionsmöglichkeiten für die Schwere der Ausprägung von Phänotypen;

– weitere Aufklärung der molekularen Basis weitverbreiteter komplexer Krankheiten. Zugleich wird auf die großen Forschungsanstrengungen hingewiesen, die noch erforderlich sind, um die ursächliche Beteiligung der identifizierten CNVs an Krankheiten bzw. Suszeptibilitäten nachzuweisen und dies in klinisch relevante Information zu überführen (Cohen 2007a).

Die Human Genome Structural Variation Working Group hat es sich zum Ziel gesetzt, diese bestehende Wissenslücke bezüglich der Kopienzahlvarianten zu schließen. 2006 wurde von Redon und Kollegen die erste Landkarte der Genomvariationen in Kopienzahl für das gesamte menschliche Genom publiziert (Redon et al. 2006). Das National Human Genome Research Institute (NHGRI) hat kürzlich ein Projekt gestartet, das darauf abzielt, systematisch Strukturvariationen bis zu einer Untergröße von 5 Kilobasen Länge zu identifizieren, bestimmte Formen der natürlichen genetischen Variation zu entdecken, die durch arraybasierte Technologien nicht erfasst werden, und schließlich eine sequenzbasierte Auflösung der normalen menschlichen Strukturvariationen bereitzustellen. Es soll eine Auflösung erreicht werden, die dem der-

zeitigen Stand der SNP-basierten Analysen entspricht. Insgesamt sollen hierdurch eine Forschungsressource sowie neue Methoden bereitgestellt werden (Eichler et al. 2007). Eine erste hochaufgelöste Kartierung der Kopienzahlvarianten auf der Basis von acht menschlichen Genomen wurde inzwischen erstellt und publiziert (Kidd et al. 2008).

Mutationen, die wenige oder sogar einzelne Nukleotide betreffen

Mutationen, die wenige oder sogar einzelne Nukleotide betreffen, werden als Einzelnukleotidpolymorphismen („single nucleotide polymorphism“, SNP) bezeichnet. Ein SNP ist eine Einzelnukleotidvariation an einem spezifischen Ort auf dem Genom, die man definitionsgemäß in mehr als 1 Prozent der Bevölkerung findet (Kim/Misra 2007). SNPs stellen die häufigste Strukturvariation im menschlichen Genom dar. Man schätzt ihre Anzahl auf insgesamt etwa 10 bis 15 Millionen, von denen mehr als 9 Millionen in entsprechenden Datenbanken erfasst sind (Eichler et al. 2007). Die durchschnittliche Häufigkeit von SNPs im menschlichen Genom ist etwa ein SNP pro 1 000 Basenpaaren. Allerdings sind die SNPs nicht gleichmäßig über das Genom verteilt. Vielmehr können die SNP-Häufigkeiten um mehr als das 100-Fache zwischen verschiedenen Genomregionen unterscheiden. Beim heutigen Stand der Technik sind SNPs der Variantentyp der Wahl für Assoziationsstudien von häufigen Krankheiten und komplexen Eigenschaften (Beckmann et al. 2007). Im Zeitraum 2006 bis 2007 hat allein das Magazin „Science“ sieben solcher genomweiten Assoziationsstudien publiziert, die sich auf die Krankheiten Fettleibigkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-2-Diabetes beziehen. Dabei werden hochdichte DNA-Arrays eingesetzt.

Für einen Großteil der verwendeten SNPs sind weder Funktionen bekannt, noch können sie vermutet werden. Vielmehr stellen die SNPs lediglich Marker dar, während die tatsächlichen Ursachen und genetischen Faktoren für die Krankheit auf diese Weise noch nicht identifiziert werden können. Außerdem gelten die Assoziationen strenggenommen immer nur für diejenigen Populationen, in denen sie ermittelt wurden und können daher nicht ohne weitere Untersuchungen auf andere Populationen übertragen werden. Vor diesem Hintergrund stellen die bisher publizierten Ergebnisse vor allen Dingen eine Forschungsressource dar, auf deren Basis Hypothesen, z. B. über die Krankheitsätiologie, generiert und weitere Analysen begonnen werden können.

Dennoch gibt es erste Firmen, die entsprechende Analysen für Privatpersonen anbieten und offerieren, auf dieser Basis und unter Einbezug der aktuellsten Forschungsergebnisse SNP-basierte Genomanalysen, meist zu Preisen von 1 000 bis 3 000 US-Dollar, durchzuführen. Teilweise ist in diesen Angeboten auch die Erarbeitung von auf die individuelle Disposition abgestimmten Empfehlungen für einen auf Erhalt der Gesundheit ausgerichteten Lebensstil enthalten. Firmen mit entsprechenden Angeboten sind beispielsweise die 2007 gegründeten US-Firmen 23andMe, Inc., Navigenics, Inc., Knome, Inc., das isländische Unternehmen DeCODE genetics und das deutsche Tochterunternehmen LifeCode der GATC Biotech AG.

Epigenetische Veränderungen

Unter Epigenetik versteht man Veränderungen der Genexpression, die erfolgen, ohne dass eine Veränderung der DNA-Sequenz vorliegt. Epigenetische Veränderungen können von einer Körperzelle an die nächste durch mitotische Teilung und auch an Folgegenerationen weitergegeben werden (Jirtle/Skinner 2007). Epigenetische Veränderungen der DNA-Struktur umfassen DNA-Methylierungen und posttranslationale Histonmodifikationen und die Regulation der DNA-Funktion durch nichtcodierende RNAs. Epigenetische Veränderungen haben wichtige Funktionen bei der Organisation des Chromatins im Zellkern, der X-chromosomalen Inaktivierung und dem genomischen „imprinting“. Zudem stellen sie einen wesentlichen Mechanismus der Gen-Umwelt-Interaktion dar. Aus epidemiologischen Studien am Menschen liegt Evidenz vor, dass Umweltfaktoren in der pränatalen und frühen postnatalen Phase das Risiko beeinflussen, im Erwachsenenalter verschiedene chronische Krankheiten zu entwickeln, darunter Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Fettleibigkeit. Ein allgemeiner Mechanismus, über den dies vermittelt werden kann, ist die Veränderung epigenetischer Markierungen.

Die meisten Untersuchung zu epigenetischen Veränderungen wurden bislang am Modellsystem Maus vorgenommen. Eine Herausforderung für die Zukunft liegt darin, diese experimentellen Ansätze auch auf den Menschen zu übertragen und zudem die Untersuchung einzelner Gene bzw. Genregionen auf genomweite Studien auszudehnen.

Gewinnung von Untersuchungsmaterial für genetische Untersuchungen

Da DNA in jedem Zellkern vorhanden ist, kann beim Menschen grundsätzlich jedes Gewebe mit kernhaltigen Zellen für eine Untersuchung des genetischen Materials herangezogen werden. Wegen der leichten Gewinnbarkeit wird für medizinische DNA-Untersuchungen üblicherweise Blut verwendet und die DNA der weißen Blutkörperchen untersucht. Sofern somatische Mutationen untersucht werden sollen, die z. B. an der Krebsentstehung beteiligt sind, muss entsprechendes Tumorgewebe, in dem diese Mutationen vorliegen, in die DNA-Analyse eingesetzt werden.

Der ganz überwiegende Teil der medizinisch orientierten DNA-Analysen dürfte an geborenen, lebenden Menschen durchgeführt werden. Genetische Untersuchungen sind aber nicht auf sie beschränkt, sofern DNA in ausreichender struktureller Intaktheit für die jeweilige Untersuchung vorliegt. Dies macht man sich u. a. in Biobanken zunutze, wo DNA-haltige Proben langfristig gelagert werden können, sowie in der Forensik und der Paläoanthropologie, wo DNA auch von (lange) Verstorbenen untersucht wird. Zudem sind genetische Untersuchungen auch an Embryo-

nen in vitro (Präimplantationsdiagnostik) und noch ungeborenen Embryonen und Feten im Mutterleib (Pränataldiagnostik) möglich.

Gewinnung von DNA-haltigem Material für pränatale genetische Untersuchungen

Im Folgenden wird näher auf die Gewinnung von DNA-haltigem Material für pränatale genetische Untersuchungen an ungeborenen Feten eingegangen. Hier sind für die Zukunft erhebliche Auswirkungen auf die Pränataldiagnostik zu erwarten, wenn die für die nächsten Jahre prognostizierte Kostenreduktion und technische Vereinfachung von Gen- und Genomanalysen mit der vereinfachten Gewinnung von fetalem genetischem Material synergistisch zusammenwirken. Für eine individualisierte Medizin ist diese Entwicklungslinie deswegen von besonderem Belang, da sie zum einen Diagnoseoptionen in einer Lebensphase erweitert, in denen werdende Eltern in besonderer Weise um Vorsorge für das erwartete Kind bemüht sind und das Gesundheitsversorgungssystem mit den Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft bereits einen Rahmen bereitstellt, in dem diese Diagnoseleistungen angeboten, nachgefragt und erbracht werden könnten. Zum anderen bedeutet ein schwerwiegender positiver Befund jedoch in den meisten Fällen einen Schwangerschaftsabbruch und damit den Tod des ungeborenen Kindes.

Um den Fetus einer Chromosomenanalyse, einem FISH-Test oder einer Genanalyse zu unterziehen, sind nach dem heutigen Stand der Technik invasive Verfahren erforderlich, bei denen fetales Zellmaterial über eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese gewonnen wird. Diesen Verfahren ist das Risiko inhärent, einen Spontanabort des Fetus zu induzieren. Für Amniozentesen im zweiten Schwangerschaftsdrittel liegt die Spontanabortrate bei etwa 2,1 Prozent gegenüber Kontrollen ohne Amniozentese (1,3 Prozent), für frühere Amniozentesen und Chorionzottenbiopsien noch höher (Alfirevic et al. 2007).

Wegen des erhöhten Fehlgeburtsrisikos dieser invasiven Verfahren wird daran geforscht, nichtinvasive Verfahren zur Gewinnung von fetalem Zellmaterial für diagnostische Zwecke zu entwickeln. Dazu wird die Strategie verfolgt, fetale Zellen aus dem mütterlichen Blut zu isolieren, in dem sie sehr selten vorkommen. Eine großangelegte Studie, die diese Möglichkeit untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass wesentliche technologische Fortschritte sowie die Kombination mit weiteren fetalen Markern noch erforderlich seien, da die ermittelte Sensitivität für die Entdeckung männlicher fetaler Zellen im mütterlichen Blut von 41 Prozent und eine falsch-positive Rate von 11 Prozent für eine klinische Anwendung nicht ausreichend seien (Bianchi et al. 2002).

Eine weitere Option besteht in der Analyse extrazellulärer fetaler DNA, die sich im mütterlichen Blut befindet. Hierbei handelt es sich um kurze DNA-Fragmente, die nur einen kleinen Anteil (3 bis 6 Prozent) der insgesamt im mütterlichen Blut befindlichen extrazellulären DNA ausmachen. Für eine mögliche künftige klinische Anwendung sind insbesondere Schwierigkeiten zu überwinden, die sich aus der geringen Menge fetaler DNA im mütterlichen Blut ergeben, sowie aus der Notwendigkeit, fetale DNA sicher von der im Überschuss vorhandenen zellfreien mütterlichen DNA im Blut zu unterscheiden. Hier wurden kürzlich bei der Isolierungstechnik der fetalen DNA bzw. RNA und ihrer Nutzung für die pränatale Diagnostik wesentliche Fortschritte erzielt (Dhallan et al. 2007; Lo et al. 2007). Nun sind umfangreiche klinische Studien zur Validierung dieser Methoden erforderlich (Lo/Chiu 2007). Sollten sie erfolgreich abgeschlossen werden können, erscheint es möglich, dass diese Technik mittelfristig auch über wenige spezialisierte Labors hinaus routinemäßig anwendbar wird bzw. von entsprechenden Firmen breit angeboten werden könnte (Benachi/Costa 2007; Bianchi 2006). Sollte dies in der Zukunft der Fall sein, würde es auch erforderlich, die existierenden pränatalen Screeningprogramme und das zurzeit übliche Testrepertoire einer kritischen Überprüfung und ggf. Anpassung zu unterziehen (Lo/Chiu 2007).

Durch die nichtinvasive Gewinnbarkeit von fetaler DNA fiele eine zurzeit noch wesentliche Hürde weg, nämlich die Notwendigkeit eines invasiven Verfahrens mit dem damit verbundenen Risiko einer Schädigung des Fetus bzw. eines Spontanaborts. Berücksichtigt man die in den letzten Jahrzehnten stattgefundene erhebliche Ausweitung pränataler Untersuchungen sowie die absehbare wissenschaftlich-technologische Weiterentwicklung bei DNA-Arrays und der Gewinnung und Analyse nichtinvasiv gewonnener fetaler DNA, so ist davon auszugehen, dass die Zahl der pränatalen genetischen Untersuchungen mittelfristig deutlich ansteigen dürfte, und sich diese pränatalen Untersuchungen auch in ihrer Qualität verändern werden. Hierauf wird in Kapitel VII.2.2.6 noch vertiefend eingegangen.

2.2.2 Biomarker auf der Ebene des Transkriptoms

Damit im Genom niedergelegte genetische Information wirksam werden kann, muss sie über den Prozess der Transkription abgelesen werden. In vielen Krankheitsprozessen spielt eine Veränderung der Aktivität von Genen, das heißt eine Veränderung in der Häufigkeit bzw. Intensität, mit der ein Gen in RNA transkribiert wird, eine wesentliche Rolle. Auch Störungen in der Prozessierung von mRNA (z. B. beim Spleißen) können mit bestimmten Krankheiten assoziiert sein (Kwan et al. 2008). Der Untersuchung der Genaktivität durch Analyse der korrespondierenden RNA kommt eine zentrale Rolle in der funktionellen Genomanalyse zu. Von den DNA-Sequenzen des menschlichen Genoms, die transkribiert werden, dienen nur etwa 2 Prozent dieser RNA der Synthese von Proteinen, während 98 Prozent der synthetisierten RNA-Moleküle wohl vielfältige regulatorische, in weiten Bereichen aber noch unbekannte Funktionen ausüben (Mattick 2001; The ENCODE Project Consortium 2007). Durch Genexpressionsanalysen wird ermittelt, welche Gene in einem bestimmten Zelltyp und in Abhängigkeit von den Bedingungen aktiv sind. Ein häufig im Kontext der individualisierten Medizin gewählter experimenteller Ansatz ist der Vergleich der Genexpression in normalen

und von Krankheit betroffenen Zellen und Geweben. Er geht von der Annahme aus, dass sich ein „Krankheitszustand“ durch ein Transkriptomprofil auszeichnet, das sich in charakteristischer und signifikanter Weise von einem „Gesundheitszustand“ unterscheidet.

Die traditionellen Methoden zur Untersuchung der Expression einzelner Gene sowie der Regulation dieser Expression umfassen den Einsatz der Polymerasekettenreaktion (PCR) zum qualitativen und auch quantitativen Nachweis der Transkriptionsprodukte sowie Reportergenansätze zur funktionellen Analyse von Promotoren und der sie regulierenden Transkriptionsfaktoren. Stand der Technik für die parallele Untersuchung der Aktivität zahlreicher Gene ist seit Ende der 1990er Jahre der Einsatz von cDNA-Expressionsmicroarrays bzw. DNA-Arrays (Barrett/Kawasaki 2003). Die Erstellung von Genexpressionsprofilen ist einer der derzeitigen Hauptanwendungsbereiche für DNA-Arrays (Hoheisel 2006; Jordan 2007), sie könnten jedoch künftig durch direkte Sequenzierungen der Transkripte abgelöst werden, wenn entsprechend kostengünstige und schnelle Methoden zur (c)DNA-Sequenzierung verfügbar werden (Friedlander et al. 2008).

Der Einsatz von DNA-Arrays für Genexpressionsstudien ist anspruchsvoller als für die Erstellung von Genprofilen bzw. zur Mutationsanalyse, da hier in der Regel quantitative Daten über die Höhe der Expression benötigt werden, die in einem weiten Konzentrationsbereich zuverlässig detektiert werden müssen. Seit 2004 stehen Microarrays, die den kompletten Satz der (bekannten) Gene des Menschen bzw. der Maus enthalten, für entsprechende Forschungsarbeiten kommerziell zur Verfügung. Das US-Unternehmen Affymetrix bietet auch ein DNA-Array (GeneChip® Human Exon 1.0 ST Array) an, mit dem Varianten der mRNA-Prozessierung durch Spleißen untersucht werden können (Kwan et al. 2008). Zudem gibt es mehrere Firmen, die sich auf entsprechende Arrays bzw. Genexpressionsanalysen spezialisiert haben und zunehmend die von Forschungslabors bzw. Ressourcenzentren „selbstgebastelten“ Chips ersetzen, was sich insgesamt positiv auf die Qualität von Genexpressionsstudien auswirkt.

In den letzten Jahren wurde der Nachweis erbracht, dass Genexpressionsstudien mit hinreichender analytischer Validität durchgeführt werden können. Reproduzierbarkeit von Analyse zu Analyse, zwischen verschiedenen Labors und verschiedenen Proben sowie zwischen verschiedenen Arrayplattformen kann grundsätzlich erzielt werden, wenn kommerzielle Arrayplattformen verwendet, die Testbedingungen vereinheitlicht und ihre Einhaltung streng kontrolliert werden (MAQC Consortium 2006). Das Ergebnis solcher Analysen hängt wesentlich vom gewählten Ansatz (überwachte bzw. nichtüberwachte Analysen) und der Anwendung geeigneter, fortgeschrittener statistischer Verfahren zur Auswertung der Daten ab, die in sehr großen Mengen generiert werden. Insbesondere bei den Auswertealgorithmen besteht noch Optimierungs- und Vereinheitlichungsbedarf. Zudem ist es erforderlich, für die Validierung des Modellsatzes an spezifisch exprimierten Genen vollständig unabhängige Patientenproben – und zwar eine möglichst große Anzahl sehr gut charakterisierter Proben – zu verwenden (und nicht die für die Identifizierung entsprechender Gene verwendeten Proben), um Zirkelschlüsse zu vermeiden (Modlich et al. 2006). Ein noch nicht vollständig gelöstes Problem ist die Frage, wie die der Expressionsanalyse zu unterziehenden Gewebeproben aufzubereiten sind. Die meisten Genexpressionstests verwenden tiefgefrorene Proben, wohingegen in der klinischen Pathologie paraffinfixierte Proben der Standard sind (Blow 2007).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in den letzten Jahren Probleme bei der Qualität, Reproduzierbarkeit und Standardisierung identifiziert werden konnten. Sie werden zurzeit ernsthaft angegangen, sodass in einigen Jahren mit Lösungen gerechnet werden kann, die – zumindest im Hinblick auf die technische Validität der Verfahren – eine routinemäßige Anwendung der Genexpressionsanalyse in Forschung und klinischer Anwendung erlauben wird (Jordan 2007; Modlich et al. 2006). In den letzten Jahren wurden zahlreiche Publikationen veröffentlicht, die darauf abzielen, im Hinblick auf eine individualisierte Medizin mithilfe von Expressionsprofilen

– heterogene Krankheitsbilder auf der Basis dieser molekularen Signaturen in verschiedene Subtypen zu unterteilen (z. B. Brust- und Dickdarmkrebs [Joyce/Pintzas 2007]), Leukämien, kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen) und damit letztlich eine genauere Diagnose als bisher zu ermöglichen;

– eine bessere Prognose über den wahrscheinlichen Verlauf der Krankheit zu ermöglichen;

– eine bessere Vorhersage treffen zu können, inwieweit bestimmte Therapieoptionen den Verlauf der Krankheit günstig beeinflussen können (Prädiktion), sodass auf dieser Basis rationale Entscheidungen über die anzuwendende Therapieoption getroffen werden können.

Besonders weit sind diese Forschungsarbeiten bei Krebserkrankungen fortgeschritten. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über entsprechende, auf Expressionsanalysen beruhende Testsysteme, die bereits kommerzialisiert sind bzw. kurz davor stehen. In Bezug auf die klinische Validierung von Genexpressionstests sind die beiden Brustkrebstestsysteme Onco*type* DX® und MammaPrint® am intensivsten untersucht. Sie erwiesen sich für die Prognose von Brustkrebs den besten verfügbaren Prognosemodellen wie dem Nottingham Prognostic Index, Adjuvant!Online, den St. Gallen und NIH Consensus-Richtlinien zwar als ebenbürtig, jedoch nicht – wie erhofft – deutlich überlegen. Zurzeit werden großangelegte prospektive Studien durchgeführt, die klären sollen, ob mit diesen Tests bessere Vorhersagen über die anzuwendenden Therapieoptionen möglich werden (Prädiktion). Insbesondere geht es um die Frage, ob mit diesen Genexpressionstest zielgenauer diejenigen Patientinnen identifiziert werden können, bei denen nach der operativen Tumorentfernung eine Chemotherapie keinen Zusatznutzen in Bezug auf Wiederauftreten der Tumoren und Überlebenszeit bringt und ihnen daher eine solche belastende Chemotherapie erspart werden könnte (Agarwal/Kaye 2006; Jordan 2007; Modlich et al. 2006; Sotiriou/Piccart 2007).

Tabelle 6

Genexpressionsbasierte Tests in fortgeschrittenen Stadien der Entwicklung

Test, Unternehmen	Beschreibung des Tests; Indikation, Anwendung	Entwicklungsstand, Kosten
Onco*type* DX®, Genomic Health, Inc. (USA)	quantitative Real-Time-PCR zur Erstellung des Expressionsprofils von 16 krebsrelevanten Genen und fünf Kontrollgenen (kein DNA-Array); Methode anwendbar auf formalinfixierte, archivierte Paraffintumorgewebe; Test ermittelt für Brustkrebs im Frühstadium das Risiko einer Wiedererkrankung; Testergebnis unterstützt die Entscheidung, ob eine weiterführende Therapie eingeleitet werden sollte	keine FDA-Zulassung notwendig; in den USA erstatten wichtige Krankenversicherungsträger die Kosten von ca. 3 000 Euro pro Test
MammaPrint®, Agendia BV (Niederlande)	DNA-Array zur Erstellung des Expressionsprofils von 70 Genen; Test ermittelt für Patientinnen mit geringgradigem Brustkrebs das Risiko in einem Zeitraum von 10 Jahren nach einer Operation wieder Metastasen zu entwickeln; Information unterstützt die Entscheidung, ob eine Chemotherapie eingeleitet werden sollte (nachfolgender Behandlungsplan)	CE-Zulassung für Europa und FDA-Zulassung für USA erhalten; großangelegte Validierungsstudien eingeleitet; Kosten 2 000 Euro pro Test
CUPprint, Agendia BV (Niederlande)	DNA-Array zur Erstellung des Expressions-profils beim Cup-Syndrom („Cancer of Unknown Primary“); Test ermittelt das Gewebe, das ein metastasierender Krebs ursprünglich befallen hat (Primärtumor); Information unterstützt die Einleitung der richtigen Behandlung	CE-Zulassung für Europa erhalten
Tissue of Origin Test, Pathwork Diagnostics, Inc. (USA)	DNA-Array zur Erstellung des Expressions-profils beim Cup-Syndrom (Cancer of Unknown Primary); Test ermittelt das Gewebe, das ein metastasierender Krebs ursprünglich befallen hat (Primärtumor); Information unterstützt die Einleitung der richtigen Behandlung	Zulassungsverfahren durch FDA angelaufen
AmpliChip® Leukämie Test, Roche Diagnostics (Schweiz)	DNA-Array zur Erstellung des Expressionsprofils von 300 Genen; Test dient der Klassifizierung von Leukämieerkrankungen; Information unterstützt die Auswahl der richtigen Behandlung	Kommerzialisierung war für Ende 2007 angekündigt

Quelle: eigene Zusammenstellung von Informationen aus Jordan 2007

Trotz wesentlicher Fortschritte in den letzten Jahren liegt zurzeit keine ausreichende Datenbasis vor, die eine Aussage darüber erlaubt, ob sich Genexpressionsprofile im Hinblick auf relevante klinische Fragen (Diagnose, Prognose, therapiebezogene Prädiktion) den bisher verfügbaren Expertensystemen und Prognosemodellen als überlegen erweisen werden. Um diese Datenbasis zu schaffen, sind noch qualitativ hochwertige, großangelegte prospektive klinische Studien zur Validierung erforderlich, von denen die ersten gerade anlaufen. Obwohl bereits einige Tests kommerziell verfügbar sind, besteht noch Bedarf, die – eher auf die biomedizinische und klinische Forschung ausgelegten – Testsysteme spezifisch auf die Anforderungen einer Routinenutzung in der Klinik hin weiterzuentwickeln und anzupassen. Bei positivem Verlauf kann dann in etwa zehn Jahren mit einem breiteren Einsatz in der Krankenversorgung gerechnet werden (Jordan 2007; Modlich et al. 2006). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass Genexpressionsanalysen im Wettbewerb mit anderen Technologieplattformen stehen und zurzeit offen ist, welche dieser Plattformen letztlich für eine bestimmte Krankheit und klinische Fragestellung den größten klinischen Nutzen bringen wird. Langfristig, d. h. mit einer Perspektive von mehr als zehn Jahren, wird es als notwendig erachtet, integrative Modelle zu entwickeln, in denen Informationen aus verschiedenen Plattformen (z. B. Genexpressionsprofile, Proteomdaten, genetische und epigenetische Veränderungen u. a.) mit klinischen Daten zu integrativen Modellen zusammengeführt werden (Sotiriou/Piccart 2007).

2.2.3 Biomarker auf der Ebene des Proteoms

Unter Proteom versteht man die Gesamtheit aller Proteine eines Organismus. Die Proteomik befasst sich mit den qualitativen und quantitativen Veränderungen der Proteinausstattung von Zellen oder Geweben in Abhängigkeit von Gesundheit, Krankheit und Behandlung und bestimmt Interaktionen zwischen Proteinen bzw. zwischen Proteinen und anderen subzellulären Komponenten (Witzmann/Grant 2003). Der Untersuchungsgegenstand der Proteomik übersteigt den der Genomik um ein Vielfaches, da der menschliche Körper – trotz weniger als 30 000 proteinkodierender Gene – mehr als eine Million verschiedene Proteine aufweisen dürfte, die durch Spleißen, Prozessierung und posttranslationale Modifikationen hergestellt werden und zudem unterschiedliche Umsatzraten, Expressionsmuster, subzellulärer Lokalisationen, Interaktionen mit anderen Zellkomponenten aufweisen. Daher zeigen sie – im Gegensatz zum relativ statischen Genom – eine hohe Dynamik und sind zell- und gewebespezifisch. Analog zu den Überlegungen bei der Analyse des Transkriptoms ist auch für das Proteom davon auszugehen, dass ein Übergang vom Zustand „gesund“ zum Zustand „krank“ mit charakteristischen Veränderungen auf der Ebene des Proteoms einhergehen dürfte. Da Proteine die „Endeffektoren“ sind, in die die genetische Information übersetzt wird, stellt das Proteom eine Integration von Genen, Gen-Umwelt-Interaktionen und Regulationsmechanismen dar und liefert damit eine andere, komplementäre Qualität der Information, als es über Genom- und Transkriptomanalysen möglich ist.

In der Proteomanalyse werden zahlreiche Niedrig- und Hochdurchsatzmethoden eingesetzt. Bei einem Teil der Methoden ist eine genaue Kenntnis oder zumindest Hypothesen über die Zielproteine bzw. die relevanten Krankheitsprozesse erforderlich, andere Methoden ermöglichen die explorative Ermittlung spezifischer Proteomprofile.

Zu den klassischen Methoden, die sowohl in der Wissenschaft als auch klinischen Analytik und Diagnostik weitverbreitet sind und eine Kenntnis der Zielproteine voraussetzen, zählen Immunhistochemie, „western blotting“, Immunpräzipitationen und ELISA-Tests („enzyme-linked immunosorbent assay“). Mit den diesen Methoden zugrundeliegenden Prinzipien wurden auch Hochdurchsatzmethoden entwickelt, so z. B. Gewebearrays, die eine Hochdurchsatzimmunhistochemie ermöglichen. Hierfür müssen teilweise fortgeschrittene Aufreinigungs- und Trenntechniken wie die Lasermikrodissektion eingesetzt werden, um die zu untersuchenden Gewebe spezifisch für die Analyse anzureichern.

Zu den neuetablierten Hochdurchsatztechniken gehören auch Proteinarrays. Je nach Ausgestaltung ermöglichen sie entweder die parallele Detektion zahlreicher bestimmter Proteine in der Probe eines Patienten (Forward-Phase-Mikroarray), oder zahlreiche Patientenproben können parallel auf die Anwesenheit eines oder mehrerer bestimmter Proteine untersucht werden (Reverse-Phase-Mikroarray). Bislang befinden sich nur sehr wenige Proteinchips auf dem Markt, die zudem vor allem in der akademischen und präklinischen Forschung eingesetzt werden (Hüls 2007). Klinisch einsetzbare Proteinchips werden als erstes in der Immun- und Allergiediagnostik erwartet, wo Patientenseren auf die An- bzw. Abwesenheit einer begrenzten Anzahl von Autoantikörpern bzw. Antikörpern untersucht werden müssen, die gegen bestimmte Allergene oder Virus- oder Parasitenantigene gerichtet sind. Entscheidende Einflussfaktoren für die künftige klinische Anwendung sind die Verfügbarkeit entsprechender validierter krankheitsspezifischer Antigene bzw. Antikörper sowie die therapeutische Relevanz, die der parallelen Abprüfung einer Vielzahl von Parametern zugemessen wird (Joos/Berger 2006). 2006 wurde ein derartiges Proteinarray zugelassen (Verleihung des CE-Zeichens): Mit dem Proteinchip CombiChip™ Autoimmune des britischen Unternehmens Whatman plc können in einer Patientenprobe parallel 14 Autoantigene quantitativ bestimmt werden, die mit zehn verschiedenen Autoimmunerkrankungen assoziiert sind. Dies kann möglicherweise zu einer verbesserten Diagnostik von Autoimmunerkrankungen beitragen (Hüls 2007).

Noch weitgehend im Stadium der Technikentwicklung befinden sich hochdichte Proteinarrays, die analog zu den hochdichten DNA-Arrays eine proteomweite Analyse ermöglichen sollen. Dies ist technologisch sehr viel herausfordernder als die Herstellung von genomweiten DNA-Chips. Zentrale Herausforderungen liegen in der Bereitstellung geeigneter Fängermoleküle (Antikörper, Aptamere o. Ä.) für jedes in der jeweiligen Probe nachzuweisende Protein, in der Immobilisierung der Proteine auf der Chipoberfläche in einer Form, in der Struktur und Funktion erhalten bleiben, sowie in hochempfindlichen und spezifischen Nachweisverfahren für geringste Proteinmengen. Zusätzlich zu den zuvor und bei Expressionsprofilen genannten Herausforderungen stellen sich für den möglichen künftigen Einsatz in der klinischen Diagnostik Fragen nach geeigneten Referenzproben zur Qualitätskontrolle der durchgeführten Tests.

Zu den explorativen Ansätzen in der Proteomik, die keine Vorannahmen über die Art, Identität und Anzahl der relevanten Proteine benötigen, zählt als „klassisches“ Verfahren mit niedrigem Durchsatz die zweidimensionale Gelelektrophorese, in der das Proteingemisch zunächst nach Ladung und anschließend nach Molekulargewicht aufgetrennt wird. Die auf diese Weise separierten/isolierten Proteine können über die Methode der Massenspektrometrie ausgewertet werden. Sie ist derzeit die Trenntechnik der Wahl zur Untersuchung der Proteinexpression in komplexen biologischen Systemen wie Zellen, Geweben oder sogar ganzen Organismen. Sie kann zur Detektion von qualitativen bzw. semiquantitativen Unterschieden z. B. zwischen Proben aus Gesunden und Kranken und damit zur Identifizierung potenzieller Biomarker eingesetzt werden. Nachteile liegen in den vergleichsweise großen Probenmengen, die benötigt werden; in der schwierigen Reproduzierbarkeit und Standardisierung; im niedrigen Probendurchsatz und dem vergleichsweise langwierigen und arbeitsintensiven Verfahren.

Weiterentwicklungen in Richtung Hochdurchsatz und Automatisierung liegen darin, die Auftrennung der Proteine mithilfe von Flüssigchromatografie vorzunehmen, ehe sie per Massenspektrometrie detektiert werden (Hanash et al. 2002, S. 72). Zurzeit favorisiert werden die Plattformen MALDI („matrix assisted laser desorption/ionization“) und SELDI-TOF-MS („surface enhanced laser desorption/ionisation“), bei denen die Proteine selektiv an eine Matrix bzw. Chipoberfläche gebunden und mittels Massenspektrometrie, gekoppelt mit einem Flugzeitanalysator („time of flight“, TOF) analysiert werden. Bislang wurden mit dieser Technik jedoch noch keine neuen Proteinbiomarker identifiziert. Schwächen liegen insbesondere im Nachweis von Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht, die nur in geringen Mengen in der Probe vorkommen, und in der schwachen Auflösung der Proteine mit hohem Molekulargewicht. (Calvo et al. 2005). Dies ist deshalb im Hinblick auf klinische nutzbare Proteinbiomarker von Bedeutung, weil es sich wegen der guten Zugänglichkeit von Blut anbietet, Proteinbiomarker im Blut zu bestimmen. Jedoch enthält Blut etwa 20 Hauptproteine, die etwa 99 Prozent des Proteingehalts ausmachen, sodass potenzielle Biomarker in dem verbleibenden 1 Prozent der Proteinfraktion detektiert werden müssten. Deshalb werden hochauflösende Massenspektrometer sowie neue Fraktionierungstechniken für die Proteingemische (z. B. nanoporöse Oberflächen, Magnetkügelchen, Anreicherung mit Antikörpern oder Aptameren) benötigt. Zudem stellt die Auswahl und Entwicklung geeigneter Auswertealgorithmen eine große Herausforderung dar (Perco et al. 2006). Für den Routineeinsatz in der klinischen Diagnostik muss diese Speziallabortechnik noch weiterentwickelt werden, um höhere Auflösung/Trennung, schnellere Antwortzeiten und eine Untersuchung eines breiteren Molekulargewichtsspektrums der Proteine zu ermöglichen (Dhamoon et al. 2007; Srivastava 2006, S. 225). Allerdings ist offen, ob tatsächlich die SELDI-TOF-MS-Methodik für die klinische Diagnostik in breitem Umfang weiterentwickelt wird, oder ob nicht vielmehr nach Identifizierung vielversprechender Proteinbiomarker mit dieser Methode diagnostische Tests auf der Basis von ELISAs oder ähnlicher Techniken entwickelt werden.

Konzeptionelle Überlegungen für ein internationales Großprojekt sind angelaufen, das zum Ziel haben soll, als Wissens- und Technologiebasis einen Katalog des gesamten menschlichen Proteoms zu erarbeiten (Pearson 2008). Es ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten, Proteinsignaturen zu identifizieren, die – analog zu Genexpressionsprofilen – eine spezifischere Diagnose, Prognose oder Prädiktion bei einer Vielzahl verschiedener Krankheiten ermöglichen. Exemplarisch seien genannt (Dhamoon et al. 2007):

– Prostatakrebs: Stand der Technik ist die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens für die Frühdiagnose von Prostatakarzinomen, obwohl sich dieser Test durch geringe Sensitivität und Spezifität auszeichnet. Daher wird versucht, die Frühdiagnose zu verbessern, indem prostatakrebsspezifische Proteinsignaturen mit höherer Spezifität und Selektivität identifiziert werden.

– Eierstockkrebs: Für eine spezifische und sensitive Detektion von Eierstockkrebs erwies sich eine Kombination aus vier Serumproteinen (Leptin, Prolactin, Osteopontin und insulinähnlichem Wachstumsfaktor II) als vielversprechend, die über einen ELISA-Test nachgewiesen werden können. Eine große prospektive klinische Studie zur Validierung dieses proteinbasierten Testsystems ist angelaufen (Mor et al. 2005).

– Tuberkulose: Mit dem Ziel, die langwierige und schwierige Diagnose einer Tuberkuloseinfektion zu beschleunigen und spezifischer zu machen, wurde ein Proteomprofil identifiziert, das mit einer Tuberkuloseinfektion korreliert ist.

– Nierentransplantation: Im Urin von Nierentransplantierten wird nach Proteomprofilen gesucht, die frühzeitige Hinweise auf eine bevorstehende Transplantatabstoßung geben können und damit eine Anpassung der medikamentösen Immunsuppression zu unterstützen.

Die klinische Validierung ist jedoch gerade erst angelaufen bzw. steht noch aus, sodass noch keine Aussagen über die mögliche künftige klinische Nutzung getroffen werden können.

2.2.4 Biomarker auf der Ebene des Metaboloms

Mehrere Stoffwechselprodukte spielen als Biomarker eine herausragende Rolle in der klinischen Diagnostik und Analytik, so z. B. die Cholesterin- und Blutzuckerwerte. Im Zuge der sogenannten „Omics“-Technologien gibt es auch Bestrebungen, die Messung einzelner Stoffwechselprodukte durch die Messung ganzer Metabolitmuster oder Profile zu ergänzen, da man davon ausgeht, auf diese Weise ein zutreffenderes Bild der Stoffwechselsituation erhalten zu können. Das Forschungsfeld, das sich damit befasst, ist die Metabolomik. Es ist ein noch sehr junges, etwa fünf Jahre altes Forschungsfeld, das aus der Biochemie hervorgegangen ist und große Nähe zur Systembiologie aufweist.

Metabolomik stellt eine Form der Charakterisierung des Stoffwechselphänotyps dar und zielt darauf ab, alle niedermolekularen Metabolite, d. h. Stoffwechselzwischen- und -endprodukte, die in einem biologischen System vorhanden sind, umfassend, quantitativ und auch in ihrer Wechselwirkung darzustellen. Im Hinblick auf eine individualisierte Medizin kommt der Metabolomik insofern eine große Bedeutung zu, weil sie das Potenzial birgt, die – aus heutiger Sicht – zutreffendste Beschreibung des aktuellen phänotypischen Gesundheits- bzw. Krankheitszustandes des jeweiligen Patienten auf Metabolitebene zu liefern, wobei diese Zustandsbeschreibung bereits eine Integration der individuell wirksamen Faktoren (Gene, Umwelt, Lebensführung, Medikation) darstellen dürfte. Metabolombiomarker dürften daher prinzipiell ein Potenzial für die Frühdiagnose von Krankheiten mit schleichendem Verlauf, die Diagnose, die Auswahl von Therapieoptionen und das Therapiemonitoring besitzen.

Darüber hinaus gibt es eine Fülle weiterer Anwendungsfelder außerhalb der individualisierten Medizin.

Allerdings befindet sich das Forschungsfeld noch in einem frühen Entwicklungsstadium, in dem vor allem erstmal die Werkzeuge für entsprechende Untersuchungen entwickelt werden. Besondere Herausforderungen liegen in der inhärenten Komplexität, Dynamik und Variabilität des Metaboloms: Weil viele Metabolite noch unbekannt sind, die bekannten sehr unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften haben und zudem in sehr unterschiedlichen Konzentrationen vorkommen, stellt eine umfassende metabolomische Analyse zum einen eine große Herausforderung für die analytische Chemie dar (Dettmer et al. 2007) und erfordert die kombinierte Anwendung verschiedener, zueinander komplementärer Methoden. Für die komplexen Analyseaufgaben der Metabolomik wurde bislang vor allem die ^{1}H-Kernspinresonanzspektroskopie (^{1}H-NMR) eingesetzt. In den letzten Jahren gewinnt die Massenspektroskopie (MS) an Bedeutung, die in zahlreichen Varianten und Erweiterungen, z. B. in Kombination mit gas- oder flüssigchromatografischen Verfahren zur Vortrennung der komplexen Stoffgemische eingesetzt wird. Auch Kombinationen von NMR- und MS-basierten Messverfahren werden erprobt (Nebert/Vesell 2006).

Zum anderen variiert das Metabolom zum Teil erheblich zwischen Individuen und hängt in seiner Zusammensetzung von sehr vielen Faktoren ab, nicht nur den für die jeweiligen Messung eigentlich intendierten (z. B. gesund versus krank, mit Medikation versus ohne). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit sehr zahlreicher quantitativer Messungen mit der Anforderung, diese dann mit entsprechenden fortgeschrittenen bioinformatischen und statistischen Methoden zu analysieren und auszuwerten. Neben der Entwicklung besserer Software für die Datenanalyse und Simulation der Stoffwechselnetzwerke in der Zelle müssen auch mathematische Modelle entwickelt werden, die Daten aus verschiedenen Messmethoden integrieren. Darüber hinaus sind Metabolitbibliotheken und umfassende Metabolitdatenbanken als Forschungsinfrastruktur für entsprechende Experimente erforderlich (Griffin 2006). Mit ihrem Aufbau wurde begonnen (Dettmer et al. 2007). Exemplarisch seien die Human Metabolome Database (http://www.hm db.ca/) und die Golm Metabolome Database (http://csbdb.mpimp-golm.mpg.de/csbdb/gmd/gmd.html) genannt. Die „Metabolomics Standard Initiative“ hat mit der Standardisierung der Formate begonnen, in denen Ergebnisse aus Metabolomexperimenten publiziert werden sollen, um Vergleichbarkeit zu ermöglichen (http://msi-workgroups.sourceforge.net/).

Zurzeit werden in der Metabolomforschung zwei zueinander komplementäre Ansätze verfolgt, die Erstellung von Metabolitprofilen („metabolic profiling“) und die Erstellung von Metabolitfingerabdrücken („metabolic fingerprinting“) (Dettmer et al. 2007; Nebert/Vesell 2006). Beide Ansätze können für die Identifizierung neuer Biomarker genutzt werden:

– Die Erstellung von Metabolitfingerabdrücken ist ein eher explorativer Ansatz, der darauf abzielt, charakteristische Metabolitmuster bzw. Musterveränderungen in Abhängigkeit von Krankheit, Medikation, Toxinexposition, Umwelteinflüssen oder genetischen Faktoren – vor allem in verschiedenen Körperflüssigkeiten wie Blut, Speichel, Urin, aber auch in Zellen oder Geweben – zu ermitteln. Dabei ist die Identifizierung einzelner Metabolite nicht unbedingt erforderlich. Für diesen Ansatz sind insbesondere NMR-basierte Messstrategien geeignet, da NMR-Verfahren für Hochdurchsatzexperimente angepasst werden können, nur eine minimale Probenaufbereitung erforderlich ist und praktisch alle Metabolite erfasst werden können. Nachteilig ist jedoch die Unempfindlichkeit der Verfahren, sodass Metabolite, die nur in geringen Mengen vorkommen, nicht erfasst werden, und auch die Identifizierung einzelner Metabolite in komplexen Stoffgemischen sehr aufwendig bis unmöglich ist. Die meisten klinisch orientierten Forschungsarbeiten basieren derzeit noch auf NMR-Messungen.

– Die Erstellung von Metabolitprofilen ist ein eher hypothesengetriebener Ansatz, bei der in Abhängigkeit von der zu beantwortenden Forschungsfrage bestimmte Metabolite oder Stoffwechselwege ausgewählt und eine Messstrategie zur quantitativen Erfassung genau dieser Metabolite entwickelt wird. Hier wurden bereits Messstrategien für verschiedene Metabolitklassen entwickelt. Sie können routinemäßig angewendet werden. Hierfür eignen sich insbesondere massenspektrometriebasierte Messverfahren, die meist mit einem vorgeschalteten Trennschritt kombiniert werden. Diese Verfahren ermöglichen quantitative Analysen mit hoher Selektivität und Sensitivität und können zudem auch einzelne Metabolite identifizieren. Sie bergen allerdings die Gefahr, wegen der Notwendigkeit der Probenvorbereitung bestimmte Metabolite bzw. Metabolitklassen systematisch unvollständig bzw. nicht zu erfassen. Hier findet zurzeit eine dynamische Methodenentwicklung statt, und es wird erwartet, dass MS-basierte Messverfahren zunehmend auch in klinisch orientierten Metabolomstudien Anwendung finden.

Zwar wird der Metabolomik ein großes Potenzial für die Charakterisierung des aktuellen Zustands einzelner Patienten sowohl in klinischen Studien als auch in der medizinischen Versorgung zugemessen (Schnackenberg 2007). So soll sie beispielsweise das Potenzial besitzen, zutreffendere Einschätzungen über die Wirksamkeit, Verträglichkeit und das Risiko von Nebenwirkungen bei bestimmten Medikationen als pharmakogenetische Tests zu ermöglichen. Diese Einschätzung gründet sich darauf, dass interindividuelle Unterschiede in Bezug auf Arzneimittel(neben)-wirkungen auf einer Vielzahl von Faktoren beruhen, mit der genetischen Ausstattung aber nur einige wenige der relevanten Faktoren ermittelt werden. Demgegenüber sollten „pharmakometabolomische“ Analysen alle relevanten Faktoren in integrierter Form erfassen können (Kaddurah-Daouk et al. 2008; Nebert/Vesell 2006). Ein erster experimenteller Nachweis der grundsätzlichen Machbarkeit dieses Konzepts wurde in einem Tiermodell geführt (Clayton et al. 2006). Es sind weitrei-

chende Szenarien bzw. Visionen veröffentlicht worden, wie Metabolomanalysen die medizinische Versorgung beeinflussen und dort integriert werden könnten (van der Greef et al. 2006; Clayton et al. 2006). In den kommenden zehn Jahren dürften aber die Etablierung von Messverfahren, von Forschungsinfrastrukturen und die Identifizierung von Metabolombiomarkern die Schwerpunkte der aktuellen Forschung darstellen. Herausforderungen liegen dabei darin, Verbesserungen im Hinblick auf den Erfassungsgrad möglichst vieler Metabolite in einer Analyse, die Empfindlichkeit der Messverfahren, die Miniaturisierung der erforderlichen Probenmenge, den Probendurchsatz pro Zeiteinheit, den Automatisierungsgrad, die Robustheit der Verfahren und die Kosten für derartige Analysen zu erreichen. Fragen der klinischen Validierung von neuidentifizierten metabolombasierten Biomarkern sowie die Adaptation der Messverfahren an die Anforderungen der klinischen Routine sind für die Metabolomik bislang noch nicht prominent thematisiert worden, doch dürften sie mit einer zeitlichen Perspektive von zehn bis 15 Jahren relevant werden.

Zeitlich früher als die breite Anwendung in Diagnose- und therapieorientierten klinischen Studien am Menschen ist der Einsatz der Metabolomik in der pharmazeutischen Forschung zu erwarten. Hier bestehen Potenziale vor allem in der Generierung von Biomarkern, die im Entwicklungsprozess eines Wirkstoffkandidaten sehr frühzeitig Hinweise auf Toxizität und Sicherheitsprobleme (z. B. „off target"-Effekte) geben und daher zur Erhöhung der Effizienz des Pharma-FuE-Prozesses beitragen können (Schnackenberg 2007).

2.2.5 Bildgebende Verfahren und molekulares Imaging

Bildgebende Verfahren werden in der Gesundheitsversorgung breit eingesetzt, um Krankheiten zu diagnostizieren und den Erfolg einer durchgeführten Therapie zu überprüfen, aber auch um den Verlauf einer Krankheit zu verfolgen und das Anschlagen einer Therapie zu überprüfen. Auch in bildgeführten Interventionen werden sie eingesetzt. Die meisten bildgebenden Verfahren sind nichtinvasiv oder minimalinvasiv (z. B. Gabe von Kontrastmitteln, Endoskopie) und können in vivo durchgeführt werden.

Man unterscheidet strukturelle, eher auf die Darstellung von Anatomie und Morphologie ausgerichtete bildgebende Verfahren, wie Röntgen, Computertomografie, Ultraschall und Magnetresonanztomografie (MRT), von funktionellen Verfahren, die physiologische Prozesse bzw. funktionelle Eigenschaften abzubilden vermögen (Ultraschall, funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), Positronenemissionstomografie (PET) und Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Die Verfahren unterscheiden sich im Hinblick auf

- die ermittelten strukturellen oder funktionellen, qualitativen oder quantitativen Informationen;
- die Sensitivität, Spezifität und das Signal-Rausch-Verhältnis;
- das räumliche und zeitliche Auflösungsvermögen;
- die Notwendigkeit des Einsatzes von Radionukliden und Kontrastmitteln;
- die Kosten für Geräte, Infrastruktur und Verbrauchsmittel, die Qualifikationsanforderungen an das Fachpersonal;
- die Kosten und den Zeitaufwand für eine Messung.

Dabei weist jedes dieser Verfahren charakteristische Stärken und Schwächen und spezifische Einsatzbereiche auf.

Für alle bildgebenden Verfahren zielen laufende Forschungs- und Entwicklungsarbeiten und auch die Unternehmensstrategien der führenden Medizintechnikhersteller darauf ab, die Leistungsfähigkeit, die Einsatzbereiche und die Nutzerfreundlichkeit der Geräte zu erweitern. Hierzu werden folgende Ansätze verfolgt (Farkas/Becks 2005, S. 304 f.; Frost & Sullivan 2005; Hüsing et al. 2006, S. 181 ff.):

Wissenschaftlich-technische Weiterentwicklung der Geräte und Verfahren durch

- die Erhöhung der Leistungsfähigkeit der Geräte in Bezug auf Qualität der Bildgebung (z. B. Erhöhung der Feldstärke bei MRT-Geräten);
- die Erweiterung von der strukturellen auf die funktionelle Bildgebung;
- die Ausweitung der 2-D- auf die 3-D- auf die 4-D-Bildgebung (Darstellung zeitlicher Verläufe);
- die Entwicklung von Geräten, die verschiedene Modalitäten durch entsprechende Software bzw. in einem Gerät kombinieren (Cherry 2006; z. B. PET/CT und SPECT/CT auf dem Markt, erste Prototypen von PET-MRT-Kombinationsgeräten bei Pilotanwendern im Einsatz).

Erhöhung der Nutzerfreundlichkeit und den Einsatz in der klinischen Praxis durch

- eine verbesserte Integration der Geräte und Verfahren in die Arbeitsabläufe der Kunden (Krankenhäuser, Radiologiepraxen), insbesondere durch Bereitstellung von Systemlösungen, die auch ergänzende Zusatzgeräte und Software umfassen und Anschlussfähigkeit an weitere Arbeitsabläufe und Qualitätssicherungssysteme gewährleisten;
- die Bereitstellung von Bilderkennungssoftware und Expertensystemen für eine computerunterstützte Auswahl und Auswertung der Bilder;
- die Bereitstellung von anwendungs- bzw. indikationsspezifischen Analysesequenzen, die „auf Knopfdruck" die für die jeweilige Untersuchung erforderlichen Geräteeinstellungen vornehmen und damit zur Qualitätssicherung der Untersuchung, zur Zeitersparnis durch verringerte Rüstzeiten und damit höherem Patientendurchsatz pro Zeiteinheit und zum vielfältigen Einsatz der Geräte beitragen.

Ausweitung der Indikationen für bildgebende Diagnostik und Durchdringung aller Stufen der medizinischen Leistungserbringung durch Angebot entsprechender bildge-

bender Geräte und Verfahren, insbesondere durch Erschließung von neuen Einsatzgebieten:

– Screening und Frühdiagnose, z. B. Untersuchung von Blutgefäßen auf Anzeichen von Gefäßverengungen und -verkalkungen; Ganzkörperscans zur Suche nach eventuellen Tumoren, Frühdiagnose der Alzheimerkrankheit vor Auftreten klinischer Symptome;

– Interventionswirkung und -verlauf: In klinischen Versuchen bei der Entwicklung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe, aber auch in der Gesundheitsversorgung sollen bildgebende Verfahren darüber Aufschluss geben, ob die Interventionen tatsächlich wirken und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, um in Abhängigkeit von dieser Information die Intervention entsprechend anpassen zu können (Dosis, Zeitdauer, Wahl anderer/zusätzlicher Interventionen);

– Integration von Diagnose und Therapie: Ziel ist es, Diagnose und Therapie in einem Verfahren zu vereinen, sodass bei einem positiven Befund gleich eine entsprechende therapeutische Intervention angeschlossen werden kann.

Molekulare Bildgebung

Einen weiteren wesentlichen Entwicklungstrend stellt das molekulare Imaging dar. Molekulares Imaging zielt darauf ab, biologische Prozesse auf zellulärer und molekularer Ebene in vivo sichtbar zu machen und auf diese Weise zu charakterisieren und zu quantifizieren (Massoud/Gambhir 2007; Peters 2006). Molekulares Imaging beruht auf dem Prinzip, dass ein Zielfindungsmolekül, das spezifisch an einen molekularen Marker im Gewebe ankoppelt bzw. spezifisch an einem biologischen Prozess teilnimmt, mit einer bildgebenden Komponente verknüpft wird und dieses Konstrukt ein spezifisches Signal erzeugt, das mit bildgebenden Verfahren detektiert und ausgewertet wird. Als molekulare Marker bzw. Zielstrukturen können Genexpression, Proteine (Enzyme, Rezeptoren), Boten- und Signalstoffe u. a. dienen. Dementsprechend sind Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Bildgebung eng an die Identifzierung entsprechender Biomarker in der „Omics“-Forschung gekoppelt. Entsprechende Methoden werden für die Modalitäten Ultraschall-, Magnetresonanz-, nukleare und optische Bildgebungsverfahren entwickelt. Bei den bildgebenden Komponenten spielen neben Radionukliden und Fluoreszenzfarbstoffen auch Nanopartikel, „quantum dots“, gadoliniumbeladene Liposomen und Dendrimere als Kontrastmittel bzw. bildgebende Komponente eine wesentliche Rolle (Geho et al. 2006; Wagner/Wechsler 2004, S. 41 ff.).

Durch molekulares Imaging erhofft man sich innerhalb des Forschungs- und Geschäftsfeldes der bildgebenden Verfahren Beiträge zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Geräte und Verfahren insbesondere im Hinblick auf Sensitivität, Spezifität und Darstellung von Funktionen sowie Beiträge zur Ausweitung der Einsatzmöglichkeiten der Geräte und Verfahren auf alle Stufen der medizinischen Leistungserbringung. Während molekulares Imaging in der pharmazeutischen FuE bereits breit genutzt wird und dabei insbesondere die Positronenemissionstomografie wegen ihrer hohen Spezifität und Sensitivität eingesetzt wird (Ashton 2007; Gross/Piwnica-Worms 2006; Meikle et al. 2006; Pien et al. 2005), ist die Nutzung für die klinische Routine, insbesondere wegen der Notwendigkeit der Validierung der Verfahren und der geringeren Eignung von PET für die Routinediagnostik (eingeschränkte Zugänglichkeit wegen hoher Anforderungen an die verfügbare Infrastruktur, Verwendung von Radionukliden) noch weniger weit fortgeschritten. Exemplarisch wird hier auf aktuelle Entwicklungen der molekularen Bildgebung in der Kardiologie und der Krebsdiagnose und -behandlung näher eingegangen.

Bildgebende Verfahren spielen bei der Diagnose und der Überwachung des Krankheitsverlaufs der Arteriosklerose derzeit eine wichtige Rolle in der Klinik. Ultraschallverfahren sowie Angiografie mithilfe von Röntgen, Computertomografie und Magnetresonanztomografie werden eingesetzt, um Gefäßverengungen festzustellen. Der erweiterte Kenntnisstand über die molekularen Mechanismen der Entstehung und des Fortschreitens der Arteriosklerose weisen jedoch darauf hin, dass funktionelle Informationen z. B. über die zugrundeliegenden Entzündungsprozesse zutreffendere Informationen liefern sollten als die anatomischen Informationen über den Gefäßdurchmesser. Es ist Gegenstand der aktuellen Forschung, neue Agenzien und Verfahren zu entwickeln und zu erproben, die die Sichtbarmachung von Entzündungsprozessen, Makrophagenaktivierung, Proteaseaktivität, Angiogenese, Apoptose, Lipidakkumulation und Thrombenbildung in den Blutgefäßen sichtbar machen können. In den letzten Jahren konnten MRI-basierte Verfahren entwickelt werden, die es ermöglichen, Patienten mit arteriosklerotischen Plaques in eine Gruppe mit stabileren Plaques und damit niedrigerem Herzinfarktrisiko und eine Gruppe mit instabilen Plaques zu stratifizieren. Dies birgt das Potenzial, die Hochrisikogruppe einer engmaschigeren Überwachung bzw. intensiveren Behandlung zuzuführen. Um dieses Verfahren für die klinische Routine nutzbar zu machen, ist jedoch noch die Validierung der an kleinen Patientengruppen gewonnenen Erkenntnisse in großangelegten prospektiven Studien erforderlich (Miserus et al. 2006). Für diese Validierung wird ein Zeitraum von etwa fünf bis zehn Jahren veranschlagt (Choi et al. 2007).

In der Krebsdiagnose und -behandlung werden Ultraschall, Computertomografie und Magnetresonanztomografie routinemäßig eingesetzt, um zu ermitteln, ob und wo Tumore im Körper auftreten, wie groß sie sind und ob sie Metastasen gebildet haben. Es ist Gegenstand der aktuellen Forschung im molekularen Imaging, krebsspezifische Moleküle und krebsspezifische biologische Prozesse mit geeigneten Sonden und bildgebenden Verfahren sichtbar zu machen, um bessere Informationen über Art, Entwicklungsstadium und Therapierbarkeit der jeweiligen Tumore zu erhalten. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass mithilfe von PET bzw. kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomografie chemotherapieinduzierte Veränderungen des Tumorstoffwechsels bzw. der

Blutversorgung des Tumors nachweisbar waren, lange bevor mit den üblichen Verfahren morphologische Veränderungen detektiert werden konnten. Allerdings sind diese Verfahren noch in einem frühen Entwicklungsstadium und für den klinischen Einsatz noch nicht geeignet (Bacharach/Thomasson 2005).

Außerdem stellt die aktuell geringe Zahl zugelassener molekularer Agenzien ein Hemmnis für die molekulare Bildgebung dar. Herausforderungen liegen daher in einer systematischen Auswahl und Validierung geeigneter Zielstrukturen und -moleküle und der Synthese geeigneter Agenzien für die Bildgebung: Sie müssen nicht nur eine hohe Affinität und Spezifität für die jeweilige molekulare Zielstruktur aufweisen, sondern auch geeignete pharmakokinetische Eigenschaften (Erreichen der Zielstrukturen in vivo, ausreichende Halbwertszeiten) und günstige Eigenschaften für die Detektion mit den entsprechenden bildgebenden Verfahren, die ebenfalls kontinuierlich weiterzuentwickeln sind. Die Entwicklung, Validierung und Zulassung dieser Agenzien erfordert die Kooperation zahlreicher Disziplinen und erfordert eine kritische ökonomische Bewertung, ob zu erwartende Produktumsätze die Entwicklungskosten wieder hereinspielen können (Weissleder 2006).

3. Roadmaps

Um eine Vorstellung davon zu bekommen, in welchen Zeithorizonten die zuvor skizzierten wissenschaftlich-technischen Entwicklungslinien und damit eine individualisierte Medizin realisierbar sein könnten, wurden einschlägige Fachliteratur und 21 aktuelle Zukunftsstudien (Antón et al. 2001; Bankinter Foundation of Innovation 2005; Braun et al. 2003; de Groot et al. 2006; European Science Foundation/European Medical Research Council 2005; European Technology Platform „Food for Life“ 2006; European Technology Platform for Advanced Engineering Materials and Technologies 2006; European Technology Platform on Nanomedicine 2005; European Technology Platform Photonics21 2006; Farkas et al. 2004; Foresight Healthcare Panel 2000; Friedewald/Da Costa 2004; Hauptman/Sharan 2005; IBM Business Consulting Services 2004; Nanoroadmap project 2004; National Institute of Science and Technology Policy 2005; Scharioth et al. 2004; SusChem 2005; Swedish Technology Foresight 2004; von Oertzen et al. 2006; Wiedemann et al. 2004) ausgewertet und auf dieser Basis Roadmaps erarbeitet. Sie werden im Folgenden vorgestellt.

3.1 Roadmap „Biomarkerbasierte individualisierte Medizin“

3.1.1 Von der Biomarkerentdeckung zum Routineeinsatz in der medizinischen Versorgung

Der Prozess der Entdeckung eines Biomarkers bis zu seinem Routineeinsatz in der medizinischen Versorgung im Sinne einer individualisierten Medizin umfasst charakteristische Stufen, die zudem eine gewisse zeitliche Abfolge implizieren. Die folgenden Stufen wurden der Roadmap zur biomarkerbasierten individualisierten Medizin zugrunde gelegt:

– Identifizierung und Charakterisierung des Biomarkers: Im Bereich der wissenschaftlichen Forschung werden in einem multi- und interdisziplinären Prozess unter Nutzung verschiedener Technologieplattformen und experimenteller Zugänge Biomarker identifiziert, näher charakterisiert und ihre biologische Bedeutung und ihre Position in der Hierarchie des Krankheitsprozesses aufgeklärt (Marusina 2007b). Es bestehen enge, auch zeitliche Bezüge zur Stufe der Entwicklung von Test-, Mess- und Auswerteverfahren.

– Entwicklung von Test-, Mess- und Auswerteverfahren für die jeweiligen Biomarker: Die Entwicklung beinhaltet auch die technische Validierung der Verfahren, wobei die Genauigkeit, analytische Sensitivität und Spezifität, die Nachweisgrenze, lineare Messbereiche und Störfaktoren ermittelt und optimiert werden müssen. Zudem ist die Vergleichbarkeit zwischen Messungen, zwischen verschiedenen Messverfahren (z. B. verschiedene Expressionsarrays) und verschiedenen durchführenden Labors zu gewährleisten. Insbesondere für arraybasierte Verfahren sind auch die Auswahl geeigneter statistischer Methoden und die Optimierung und Standardisierung der Auswertealgorithmen von großer Bedeutung.

– Klinische Evaluierung des Biomarkers: Um für eine spätere klinische Anwendung nutzbar zu sein, müssen Biomarker zunächst in retrospektiven klinischen Studien an geeigneten Patientengruppen validiert werden. Ziel ist es, die Indikation für ein diagnostisches Verfahren zu ermitteln und die Grundlage für die medizinische Interpretation der Testergebnisse zu schaffen. Hierfür müssen zum einen Normal- und Referenzwerte in geeigneten Populationen bestimmt und die Frage geklärt werden, inwieweit der Normalwert des Biomarkers die Abwesenheit von Krankheit und eine Abweichung vom Normalwert die Anwesenheit von Krankheit anzeigt (z. B. Ermittlung von diagnostischer Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewert). Zudem müssen zusätzliche Einflussfaktoren (z. B. Geschlecht, Alter, Ethnie, Ernährung, Medikationen, andere Krankheiten o. Ä.) auf das Testergebnis ermittelt werden. Idealerweise sind auch klinische Validierungen in prospektiven klinischen Studien vorzunehmen. Wiederum bestehen enge, auch zeitliche Bezüge zur Stufe der Technologieentwicklung, da die Messmethoden und Testverfahren speziell an die Anforderungen angepasst werden müssen, die durch die Routineanwendung in der Klinik gestellt werden.

– Entwicklung von Test-, Mess- und Auswerteverfahren für die klinische Routineanwendung: Es bestehen grundlegende Unterschiede in den Anforderungen an Testverfahren, je nachdem, ob sie im Forschungskontext, im Rahmen der Pharmaforschung in präklinischen und klinischen Studien oder als Diagnosewerkzeug in der Klinik eingesetzt werden. Während es im Forschungskontext sogar erwünscht ist, die Verfahren zu variieren, die ermittelten Daten durch Veränderung

der Auswertealgorithmen immer wieder anders auszuwerten, die Ergebnisse zu interpretieren, zu diskutieren und Hypothesen zu formulieren, muss bei klinisch eingesetzten Tests das Ergebnis eindeutig sein. Zudem müssen die Tests standardisiert und technisch sehr robust sein. Auch unter suboptimalen Bedingungen und bei Durchführung durch nicht spezifisch qualifiziertes Personal müssen sie reproduzierbare, zuverlässige Ergebnisse liefern. Das Testergebnis muss eine klare „Ja-oder-Nein"-Aussage ermöglichen oder einen Punktwert liefern, der in therapeutische Entscheidungen umgesetzt werden kann. Anders als in der Forschung besteht hier keinerlei Spielraum für Interpretationen oder dafür, durch Anwendung anderer Auswertealgorithmen die mit dem Test gewonnenen Daten neu auszuwerten (Jordan 2007). Innerhalb des klinischen Einsatzes sind noch Abstufungen nach der Spezialisierung und den Qualifikationsanforderungen an die jeweiligen Nutzer vorzunehmen (z. B. spezialisierte Einrichtung – nicht spezifisch ausgebildetes medizinisches Fachpersonal – Patient).

– Zulassung: Für Pharmazeutika ist für einen Marktzutritt und damit für einen Routineeinsatz in der Klinik eine behördliche Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz auf der Basis klinischer Prüfungen erforderlich. Für Diagnostika gelten die – geringeren – Anforderungen nach dem Medizinproduktegesetz.

– Routineeinsatz in der Klinik: Fördernde Faktoren für einen breiten Einsatz in der klinischen Praxis sind in der Regel eine Aufnahme der Diagnose- und Therapieverfahren in Leitlinien, die Erstattung durch Krankenkassen bzw. eine Zahlungsbereitschaft der Patienten.

Diese Stufen liegen den folgenden Roadmaps zugrunde. Die Roadmaps decken die Bereiche Wissenschaft (vor allem Stufe Identifizierung und Charakterisierung Biomarker), Technologie (vor allem Stufe Entwicklung von Test-, Mess- und Auswerteverfahren, technische Validierung und Anpassung an klinischen Einsatz) und klinische Forschung und Anwendung ab.

3.1.2 Roadmap „Wissenschaft"

Nach Experteneinschätzung wird es in den kommenden 20 Jahren möglich sein, die Wissensbasis für eine individualisierte Medizin zu erarbeiten (Tabelle 7). Hierzu zählen die Entwicklung eines umfassenden Verständnisses der Entstehung und des Verlaufs von Erb- und komplexen Krankheiten auf molekularer Ebene, die Aufklärung von Gen-Umwelt- und Gen-Ernährungs-Interaktionen sowie die Erarbeitung eines umfassenden Verständnisses der Determinanten von gesundheitsförderndem bzw. Ernährungsverhalten. Die so erarbeitete Wissensbasis soll letztlich dazu dienen, wirksame präventive und therapeutische Interventionen im Sinne einer individualisierten Medizin zu entwickeln und zu implementieren.

Zurzeit liegt ein Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten auf der Identifizierung von krankheitsassoziierten Genen, gefolgt von Markern auf Transkriptom-, Proteom- und Metabolomebene sowie der Aufklärung ihrer jeweiligen Funktion und Interaktion. Dabei lassen sich folgende Trends und Entwicklungslinien verzeichnen:

– Bedingt durch die Entwicklung von Hochdurchsatztechnologien zur Messung entsprechender Biomarker ist es in den letzten Jahren möglich geworden, hypothesengetriebene Forschungsansätze (z. B. Untersuchung von Kandidatengenen) durch explorative Ansätze (z. B. genomweite Assoziationsstudien) zu ergänzen. Zugleich wird das Spektrum der Untersuchungsobjekte von Modellsystemen auf Populationen und künftig, z. B. mit der Entwicklung von Hochleistungssequenzierverfahren für DNA, auf Individuen ausgedehnt. Für die Zukunft besteht die Herausforderung darin, die Synergien zwischen diesen komplementären Ansätzen auszuschöpfen, indem z. B. die Ergebnisse explorativer Ansätze zur Generierung neuer Forschungshypothesen genutzt werden, die dann in hypothesengetriebenen Ansätzen überprüft werden.

– Derzeit am weitesten fortgeschritten sind Forschungsarbeiten zur Identifizierung von genetischen Biomarkern. Dabei ermöglichen es die explorativen Ansätze, nicht nur die „klassischen" Erbkrankheiten, sondern auch die genetischen Komponenten von komplexen Krankheiten zu identifizieren.

– Zurzeit laufen großangelegte genomweite Assoziationsstudien, bei denen mithilfe von SNP-Genotypisierungen krankheitsassoziierte DNA-Regionen identifiziert werden. Da die SNPs lediglich Marker darstellen, für die weder Funktionen bekannt sind noch vermutet werden können, ist es erforderlich, hierauf aufbauend durch geeignete Forschungsansätze die ursächlichen Mutationen zu charakterisieren und den Mechanismus zu klären, über den sie zur Ausbildung des assoziierten Phänotyps beitragen. Durch Wiederholung der genomweiten Assoziationsstudie in anderen Populationen ist zu klären, welche der Assoziationen populationsspezifisch sind bzw. in bestimmten Populationen gehäuft auftreten (Altshuler/Daly 2007; Christensen/Murray 2007; Frayling 2007; McCarthy et al. 2008).

– Die bisherigen SNP-basierten genomweiten Assoziationsstudien müssen methodisch-technisch um weitere Analyseansätze ergänzt werden, um zusätzlich zu den SNP-Biomarkern außerdem Kopienzahlvarianten (Beckmann et al. 2007), epigenetische Veränderungen (Kuhlendahl et al. 2007; Robertson 2005; Rollins et al. 2006) und Schutzgene (Nadeau/Topol 2006) mit Krankheitsphänotypen assoziieren zu können.

– Bislang konnten mit Kandidatengenansätzen vor allem selten bis sehr selten auftretende Genvarianten mit hoher Penetranz und mit genomweiten Assoziationsstudien häufig vorkommende Genvarianten mit geringer bis mäßiger Penetranz identifiziert werden. Zurzeit wird die Auffassung favorisiert, dass Genvarianten, die zu einer dritten Kategorie gehören, mit den bisherigen Ansätzen noch nicht entdeckt wurden, aber einen wesentlichen Erklärungsanteil für die genetische Komponente von komplexen Krankheiten beisteuern würde: Hierbei sollte es sich um Genvarianten han-

deln, die mit geringer Häufigkeit auftreten und eine mittlere Penetranz aufweisen. Um Genvarianten dieser bislang unterbeforschten Kategorie identifizieren zu können, werden großangelegte genomweite Assoziationsstudien, die mit der detaillierten Resequenzierung interessierender Genregionen kombiniert werden, für erforderlich gehalten (McCarthy et al. 2008; Kruglyak 2008). Die bislang identifizierten Genvarianten, die mit Brustkrebs assoziiert sind, lassen sich diesen drei Kategorien zuordnen und stützen somit diese Hypothese (Stratton/Rahman 2008).

– Für die Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in klinisch nutzbare Anwendungen für eine personalisierte Medizin müssen noch diejenigen Gene identifiziert werden, die einzelne Personen zu den jeweiligen Krankheiten prädisponieren. Bei komplexen Krankheiten ist es jedoch höchst unwahrscheinlich, dass einzelnen Genen ein klinisch relevanter prädiktiver Wert zukommt. Dies kann möglicherweise aber durch Kombinationen von verschiedenen Varianten möglich werden. Hierfür ist zu klären, ob Patientengruppen in Subpopulationen stratifiziert werden können, die sich durch das Vorhandensein bestimmter genetischer Risikofaktoren auszeichnen (Frayling 2007).

– Für Biomarker auf der Ebene des Transkriptoms, Proteoms und Metaboloms stellen sich ähnliche Forschungsfragen und -aufgaben, wie für die genetischen Biomarker skizziert. Da ihre Erforschung aber technologisch anspruchsvoller und noch nicht so weit fortgeschritten ist wie für genetische Biomarker, ist mit entsprechenden Ergebnissen und Erkenntnissen im Durchschnitt etwa drei bis acht Jahre später zu rechnen.

– Zurzeit fokussieren die Forschungsarbeiten auf einzelne Plattformen bzw. Biomarker, die im Hinblick auf eine mögliche klinische Nutzung teilweise miteinander konkurrieren, sich aber auch ergänzen und z. T. auch mit bereits bestehenden Diagnose- und Therapieverfahren im Wettbewerb stehen werden. Hier besteht mittelfristig Bedarf nach der systembiologischen Integration der auf verschiedenen Ebenen erhobenen Biomarker zu einem Gesamtbild und zu integrativen Modellen, die Informationen aus den verschiedenen Biomarkerplattformen mit klinischen Daten zusammenführen (Schadt 2007). Seit Mitte 2008 finanziert beispielsweise der Pharmakonzern Pfizer, Inc. in den USA ein Konsortium aus mehreren Forschungseinrichtungen mit 14 Mio. US-Dollar über drei Jahre, das sich mit der systembiologischen Erforschung der Regulationsmechanismen bei Diabetes und Fettleibigkeit befassen wird (Anonym 2008a). Zudem wird es in Mittelfristperspektive erforderlich werden, den jeweiligen Beitrag verschiedener Biomarker zur klinisch relevanten Fragestellung zu ermitteln und vergleichend zu bewerten (Sotiriou/Piccart 2007). Ergänzend zur Integration verschiedener Analyseebenen in silico besteht aber auch Entwicklungsbedarf für Analyseplattformen (z. B. Arrays), die auch die serielle oder parallele Analyse dieser Ebenen in komplexen Laborexperimenten ermöglichen (Hoheisel 2006).

Die zuvor skizzierten Forschungsaufgaben lassen sich nur in multi- und interdisziplinärer Kooperation bewältigen, die institutionenübergreifend erfolgen und entsprechend strategisch ausgerichtet sein muss. Insbesondere ist eine spezifische Forschungsinfrastruktur erforderlich. Sie umfasst umfangreiche Biobanken (zu den damit verbundenen Fragen siehe TAB 2006), und Datenbanken, die etabliert und langfristig betrieben werden müssen. In den kommenden zehn bis 15 Jahren besteht die Herausforderung darin, die zurzeit plattform- bzw. biomarkertypspezifischen diversen Wissensbestände zu integrieren und Werkzeuge zur inhaltlichen und problemorientierten Erschließung bereitzustellen. Mit diesem Ziel wird beispielsweise im 7. Forschungsrahmenprogramm der EU seit Anfang 2008 das GEN2PHEN-Projekt mit einem EU-Förderbeitrag von 12 Mio. Euro über eine Laufzeit von fünf Jahren unterstützt. Es hat zum Ziel, Datenbanken und Werkzeuge zu entwickeln und zu implementieren, die genetische und genomische Informationen mit phänotypischen Daten integrieren (http://www.gen2phen.org). Zudem ist die Entwicklung, Implementierung und breite Durchsetzung von Standards und Qualitätskriterien für entsprechende Biomarkerexperimente, Studien und statistische Auswertungen essenziell, um qualitativ hochwertige, belastbare, reproduzierbare Ergebnisse und Erkenntnisse zu gewinnen. Mit der Erarbeitung konkreter Empfehlungen und Standards wurde begonnen (z. B. Brazma et al. 2001; Chanock et al. 2007; Jones et al. 2007; Sansone et al. 2007; Taylor 2007; The GAIN Collaborative Research Group 2007). Diese Standards sind in den kommenden Jahren weiterzuentwickeln und in der Forschungspraxis durchzusetzen.

Insgesamt ist zu konstatieren, dass die Postgenomforschung in den kommenden 20 Jahren eine überwältigende Fülle an Biomarkern hervorbringen wird, die für eine klinische Anwendung – auch im Sinne einer individualisierten Medizin – potenziell nützlich sein könnten. Während jedoch Hochdurchsatztechnologien zur Identifizierung potenziell nützlicher Biomarker etabliert werden, stehen für die aufwendige Validierung nur Niedrigdurchsatzverfahren zur Verfügung (Marusina 2007b). Somit stellt die Entscheidung, welche der zahlreichen Biomarker den erheblichen Aufwand für die Weiterentwicklung zu klinisch einsetzbaren Tests lohnen, eine zentrale Herausforderung dar. Diese Entscheidung wird zusätzlich dadurch erschwert, dass in vielen Fällen wahrscheinlich mehrere Marker kombiniert werden müssen, um statistisch signifikante Aussagen zu ermöglichen, sodass nicht nur die geeigneten Biomarker, sondern zudem geeignete Kombinationen ermittelt werden müssen.

Deshalb besteht dringender Bedarf nach systematischen Vorgehensweisen und rationalen Werkzeugen, die diesen Entscheidungsprozess unterstützen. In der Pharma-FuE sind systembiologische Konzepte und Werkzeuge bereits in der Entwicklung, die eine Priorisierung von Targets bzw. Markern durch die Modellierung der entsprechenden Stoffwechsel- und Krankheitsentstehungswege ermöglichen sollen, müssten jedoch über die Pharmaforschung hinaus entwickelt und breit angewendet werden (Gewin 2007b).

Tabelle 7

Roadmap „Wissenschaft“ für eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin

n o c h Tabelle 7

	Zeitraum der Realisierbarkeit			
	2006–2010	**2011–2015**	**2016–2020**	**2021–2025**
systembiologische Integration der verschiedenen Biomarkerebenen zu einem Gesamtbild, Entwicklung integrativer Modelle, die Informationen aus verschiedenen Biomarkerplattformen mit klinischen Daten zusammenführen		■	■	■
wissensbasierte systematischen Ansätze zur Identifizierung geeigneter Biomarker für die klinische Validierung	■	■		
Aufklärung von Gen-Umwelt-Interaktionen	■	■	■	
Aufklärung von Gen-Ernährungs-Interaktionen	■	■	■	
umfassendes Verständnis der Determinanten von gesundheitsförderndem Verhalten	■	■	■	
umfassendes Verständnis der Determinanten von gesundheitsfördernder Ernährung	■	■	■	
Rahmenbedingungen, Forschungsinfrastruktur	■	■	■	■
Notwendigkeit zur multidisziplinären, interdisziplinären Kooperation; institutionenübergreifend, international, strategische Ausrichtung	■	■	■	■
Etablierung und Betrieb von Biobanken, Standardisierung, Qualitätssicherung	■	■	■	
Entwicklung, Implementierung und Durchsetzung von Standards und Qualitätskriterien für die Durchführung von Experimenten und Studien	■	■	■	
Etablierung und Betrieb von Datenbanken, Standardisierung, Qualitätssicherung, darin	■	■	■	
– zunächst Etablierung biomarker-/plattformspezifischer Datenbanken	■			
– Zusammenführung, Vereinheitlichung, Integration der Wissensbestände aus verschiedenen Datenbanken		■	■	
Werkzeuge für die inhaltliche Erschließung von Wissensbeständen sowie für problemorientierte Auswertungen		■	■	■

Quelle: siehe Erläuterung zu Beginn von Kapitel III.3

Gerade bei komplexen Krankheiten kommt Umweltfaktoren (einschließlich Lebensstil und Ernährung) eine größere Rolle bei der Krankheitsentstehung zu als genetischen Faktoren. Für die Erarbeitung einer umfassenden Wissensbasis und auch zur Generierung von Hypothesen über Ansatzpunkte für wirksame Interventionen sind daher die Erforschung der krankheitsrelevanten Umweltfaktoren, die Gen-Umwelt- und Gen-Ernährungs-Interaktionen sowie die Determinanten von gesundheitsförderndem Verhalten und Ernährung von großer Bedeutung.

3.1.3 Roadmap „Technologie“

Die in Tabelle 8 dargestellte Roadmap „Technologie“ stellt den möglichen zeitlichen Verlauf der technischen Realisierung derjenigen Biomarkerplattformen dar, die in Kapitel III.2.2 ausführlich beschrieben wurden. Zwischen den technologischen Optionen und den im Bereich Wissenschaft bearbeitbaren und bearbeiteten Fragestellungen bestehen enge Wechselwirkungen. Ob, wann, in welcher Form und in welchem Ausmaß die jeweiligen Technologien für eine individualisierte Medizin in der klinischen Praxis angewendet werden, dürfte nach Experteneinschätzung wesentlich davon abhängen, inwieweit sie nachweislich einen zusätzlichen Nutzen bei klinisch relevanten Entscheidungen bringen und auf die spezifischen Anforderungen eines klinischen Routineeinsatzes angepasst werden.

Am weitesten entwickelt sind Hochdurchsatzverfahren zur Analyse von DNA. Eine besonders dynamische Tech-

nologieentwicklung findet zurzeit bei der DNA-Sequenzierung statt: Hier werden in den kommenden zehn Jahren signifikante Leistungssteigerungen und Kostensenkungen erwartet, die wesentliche Auswirkungen darauf haben werden, in welchen Anwendungsbereichen DNA-Sequenzierungen wirtschaftlich zum Einsatz kommen können.

Bei den DNA-Arrays sind hochdichte Arrays kommerzialisiert, werden kontinuierlich in Bezug auf Leistungsparameter und Einsatzbereiche (z. B. CNV-Analysen) verbessert und in der Forschung breit eingesetzt. Hier sind in den kommenden fünf Jahren zumindest im Bereich der Diagnostik von Erbkrankheiten klinisch validierte „Themenarrays“ in der klinischen Anwendung zu erwarten. Anfang 2008 boten mindestens 27 Firmen über das Internet SNP-basierte Analysen für Privatpersonen an (etc group 2008; sus 2008). Offeriert werden in der Regel Analysen für Assoziationen für eine oder mehrere multifaktorielle Krankheiten zu Preisen ab etwa 1 000 US-Dollar bzw. Euro. Wegen der fehlenden klinischen Validität und des prädiktiv-probabilistischen Charakters des Analyseergebnisses mit unzureichender Relevanz für eine klinische Entscheidungsfindung wird dieses Angebot von Klinikern jedoch als verfrüht eingeschätzt (Hunter et al. 2008).

Tabelle 8

Roadmap „Technologie“ für eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin

	technologische Realisierbarkeit			
	2006–2010	**2011–2015**	**2016–2020**	**2021–2025**
Hochleistungsverfahren zur DNA-Sequenzierung („1 Genom für 1 000 US-Dollar in einem Tag“)				
DNA-Arrays für DNA-Analysen				
– hochdichte SNP- und CNV-Arrays für die Forschung				
– Themenarrays für die Forschung				
– klinisch validierte Arrays für die klinische Anwendung				
Analyse fetaler DNA im mütterlichen Blut: Verfahrensoptimierung, klinische Validierung				
DNA-Arrays für Genexpressionsanalysen				
– Gewährleistung der technischen Validität in Forschung und klinischer Anwendung				
– verbesserte Auswertealgorithmen für Transkriptionsanalysen				
– erste klinisch validierte Expressionsprofile für Krebs in der Klinik				
– Technologieentwicklung für klinischen Routineeinsatz				
– Bereitstellung von Referenzproben zur Qualitätskontrolle für Transkriptions- und Proteomanalysen				
– Ausweitung des klinischen Anwendungsspektrums				
Proteinarrays (geringe Dichte)				
– erste Forschungsarrays kommerzialisiert, Ausweitung des Anwendungsspektrums				
– Gewährleistung der technischen Validität in Forschung und klinischer Anwendung; erste Proteinarrays für Immundiagnostik im klinischen Einsatz				
– klinische Validierung, Ausweitung des klinischen Anwendungsspektrums				

n o c h Tabelle 8

	technologische Realisierbarkeit			
	2006–2010	**2011–2015**	**2016–2020**	**2021–2025**
Technologien für proteomweite Hochdurchsatzanalysen (hochdichte Proteinarrays, MALDI, SELDI-TOF-MS)				
– Technologien mit verbesserten Leistungsparametern				
– spezifische Proteinsonden, Identifizierung, Validierung, Bibliotheken, Kommerzialisierung				
– technische Validierung, Auswertealgorithmen, proteomweite explorative Ansätze				
– klinische Validierung identifizierter Proteinprofile				
Metabolomik (Metabolitfingerabdrücke/MR; Metabolitprofile/MS)				
– Verfahren mit erhöhter Leistungsfähigkeit				
– Standardisierung, Gewährleistung der technischen Validität				
– Identifizierung klinisch relevanter Metabolitprofile				
bildgebende Verfahren mit erhöhter Leistungsfähigkeit				
– 3-D, 4-D, Echtzeit				
– hohe Sensitivität und Auflösung (bis Einzelmolekül)				
– funktionelle Bildgebung				
– multimodale bildgebende Verfahren				
– Agenzien für die molekulare Bildgebung				
Identifizierung, Auswahl, Validierung				
Zulassung, Kommerzialisierung				
„point of care“, patientennaher Einsatz von Analytik und Diagnostik				
Theranostics				
– In-vivo-Histologie und intraoperative Tumordiagnostik				
– implantierbare bzw. im Körper befindliche Geräte				
integrative Modelle, die Informationen aus verschiedenen Plattformen integrieren				
Entwicklung und Anwendung neuer Technologien zur Ermittlung von Umweltfaktoren und -wirkungen; auch umnutzbar zum Monitoring				
– Entwicklung				
– Pilotanwendungen, Standardisierung, Validierung				
– breiter Einsatz, auch interaktive, kontextabhängige Geräte				

Quelle: siehe Erläuterung zu Beginn von Kapitel III.3

Bei DNA-Arrays für Genexpressionsanalysen wurden kürzlich die Bedingungen ermittelt, die eingehalten werden müssen, um technische Validität zu gewährleisten (Shi 2006). Für die am intensivsten untersuchten Expressionsprofile laufen prospektive Studien zur klinischen Validierung der entsprechenden Signaturen gerade an, sodass bei positivem Verlauf in etwa fünf Jahren ein Einsatz in der klinischen Praxis auf breiterer Basis außerhalb klinischer Studien möglich erscheint (Sotiriou/Piccart 2007). Für derzeit weniger weitentwickelte Genexpressionsprofile verschieben sich die Zeiträume eines möglichen klinischen Einsatzes entsprechend nach hinten.

Bei Hochdurchsatzanwendungen im Bereich der Proteomik und Metabolomik steht in näherer Zukunft noch die Entwicklung von Technologien mit verbesserten Leistungsparametern sowie deren Standardisierung und die Gewährleistung der technischen Validität im Vordergrund, sodass mit der klinischen Validierung entsprechender Proteom- bzw. Metabolitprofile in größerem Umfang in etwa zehn bis 15 Jahren zu rechnen ist.

Die verschiedenen Plattformen stehen teilweise miteinander bzw. mit etablierten Verfahren im Wettbewerb, teilweise ergänzen sie einander. Aus heutiger Sicht ist der Ausgang dieses Wettbewerbs weitgehend offen, weist aber auf die Notwendigkeit zur vergleichenden Bewertung des jeweiligen Beitrags zu klinisch relevanten Fragestellungen hin.

Um ein umfassendes Verständnis der Entstehung und des Verlaufs komplexer Krankheiten erarbeiten zu können, ist es erforderlich, zusätzlich zu den biomarkerbasierten Ansätzen die Umweltfaktoren zu erforschen, da sie in größerem Maße als z. B. genetische Faktoren zum Krankheitsgeschehen beitragen. Hierfür müssen die bisher etablierten Instrumente zur Erfassung und Messung von Umweltfaktoren qualitativ weiterentwickelt werden, um z. B. kontinuierliche Messungen in Echtzeit bezogen auf Individuen durchführen zu können. Hierzu gehören z. B. miniaturisierte Messsonden zur Überwachung von Aktivitäten und Körperfunktionen und die telemetrische Übermittlung der Messwerte. Diese Geräte und Verfahren, die in den kommenden 20 Jahren in ihrer Funktionalität wesentlich erweitert und ihre Einsatzbereiche von Forschungs- zu Alltagsanwendungen ausgedehnt werden dürften, können auch im Monitoring und der Überwachung von Risikopatienten Einsatz finden.

Neben den technologischen Herausforderungen, die zu bewältigen sind, wird der Zeitverlauf der künftigen technologischen Entwicklung in Richtung einer klinischen Anwendung für eine individualisierte Medizin wesentlich davon bestimmt,

- inwieweit es technologieentwickelnden Akteuren (z. B. Diagnostikfirmen) gelingt, ihre Technologien mit klinisch relevanten „Content“ (z. B. Biomarkern) zu verknüpfen;
- inwieweit es technologieentwickelnden Akteuren (z. B. Diagnostikfirmen) gelingt, ihre zurzeit auf Forschungsanwendungen zugeschnittenen Technologien für eine klinische Routineanwendung weiterzuentwickeln;
- inwieweit es gelingt, Biomarker für eine weitergehende Technologieentwicklung und Validierung auszuwählen, die einen klaren Nutzen und Mehrwert in Bezug auf die klinischen Fragestellungen und Entscheidungssituationen aufweisen;
- welche Anforderungen an die klinische Validierung von Biomarkern zu stellen sind und durch welche Akteure und unter welchen Rahmenbedingungen diese Anforderungen erfüllt werden können.

3.1.4 Roadmap „Klinische Forschung und Anwendung“

In den Roadmaps „Wissenschaft“ und „Technologie“ wurde bereits darauf hingewiesen, dass die klinische Validierung sowie der Nachweis eines deutlichen Nutzens für klinisch relevante Entscheidungsfindungen als Voraussetzungen dafür angesehen werden, eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin in größerem Umfang und nachhaltig, d. h. über einzelne Nischen- bzw. kurzfristige Anwendungen hinaus, in die klinische Anwendung zu überführen. Unter dieser Voraussetzung wird eine individualisierte Medizin in den kommenden 15 bis 20 Jahren für realisierbar gehalten, die sowohl die Frühdiagnose von Krankheiten vor Ausbruch klinisch manifester Symptome, verschiedene individualisierte therapeutische Interventionen sowie auch eine Überwachung des Gesundheitszustandes im häuslichen Umfeld und ein Selbstmanagement der Krankheit durch den Patienten umfassen (Tabelle 9). Die zeitlich frühesten Anwendungen der entsprechenden DNA-basierten Technologien sind jedoch für die genetische Diagnostik von Erbkrankheiten zu erwarten und damit für Krankheiten, die üblicherweise nicht im Kontext der individualisierten Medizin thematisiert werden.

Bei den individualisierten therapeutischen Interventionen sind bereits einige wenige, auf molekulare Targets gerichtete Pharmazeutika zugelassen, die nur an diejenigen Patienten verabreicht werden, die nach entsprechenden molekularen Markern bzw. Genprofilen stratifiziert wurden. Dem gegenüber wird es noch etwa zehn bis 15 Jahre dauern, bis molekulare Marker (z. B. Genexpressionsprofile) den bisherigen Risikorechnern und Prognosewerkzeugen überlegen sein werden, sodass Entscheidungen über die anzuwendenden Therapieschemata auf dieser Basis getroffen werden können. Es wird erwartet, dass in mittelfristiger Perspektive von etwa zehn bis 15 Jahren auch ein breiteres Spektrum an individualisierten Therapieoptionen (z. B. auf molekulare Targets gerichtetes bzw. individuell angepasstes „Drug Delivery“, funktionelle Lebensmittel etc.) zur Verfügung stehen werden.

Divergierende Einschätzungen gibt es zu der Frage, wann die Identifizierung von Risikopersonen für multifaktorielle Krankheiten auf der Basis von Genprofilen bzw. der individuellen Genomsequenz reif für die klinische Anwendung sein wird. Der prädiktive Wert der bislang identifizierten SNP-Marker bzw. Gene, die mit Krankheits-

phänotypen assoziiert sind, ist so gering, dass ihnen praktisch keine klinische Relevanz zukommt. Dies könnte ggf. nur für seltener vorkommende Genvarianten mit mittlerer Penetranz sowie Gen- bzw. Markerkombinationen der Fall sein, doch müssen noch entsprechend konzipierte Assoziationsstudien durchgeführt werden, um diese zu identifizieren. Andererseits sind entsprechende genetische Tests bereits heute technisch verfügbar und werden von ersten spezialisierten Firmen nicht nur medizinischem Fachpersonal, sondern auch direkt Patientinnen und Patienten angeboten.

Jedoch liegt zu diesem Zeitpunkt noch nicht genug klinische Evidenz vor, um den Beitrag entsprechender Tests zur medizinischen Entscheidungsfindung bewerten zu können (Altshuler/Daly 2007), sodass vor einer unkritischen Nutzung dieser Tests gewarnt wird (Hunter et al. 2008; McGuire et al. 2007). Zudem geben die Studien keine Auskunft darüber, in welchem Kontext die Ermittlung von Hochrisikopersonen stattfinden könnte (z. B. Screening [z. B. pränatal, von Neugeborenen, von Erwachsenen], im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, bei Vorliegen von Hinweisen auf erhöhtes Risiko o. Ä.).

Tabelle 9

Roadmap „Klinische Forschung und Anwendung“ für eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin

	Zeitraum der Realisierbarkeit			
	2006–2010	**2011–2015**	**2016–2020**	**2021–2025**
molekulare Marker in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung				
Anwendung DNA-basierter Tests in der klinischen Routine				
– qualitative und quantitative Ausweitung der bisherigen Praxis von genetischen Tests bei Erbkrankheiten				
– quantitative und qualitative Ausweitung der Pränataldiagnostik				
– Identifizierung von Risikopersonen für multifaktorielle Krankheiten auf der Basis von Genprofilen bzw. der Basis der individuellen Genomsequenz				
Anwendung von molekularen Sonden und entsprechender Bildgebungstechniken in der Frühdiagnose verschiedener Krankheiten				
individualisierte Behandlung				
– auf molekulare Targets gerichtete Pharmazeutika				
– Pharmakogenetik: Patientenstratifizierung für die Therapie nach molekularen Markern				
– Pharmakogenetik: Medikamentenauswahl auf der Basis von Genprofilen				
– Pharmakogenetik: Medikamentendosierung auf der Basis von Metabonomprofilen				
– Patientenstratifizierung für die Therapie nach molekularen Markern				
– auf molekulare Targets gerichtetes „Drug Delivery“				
– individuell angepasste Medikamentenfreisetzung durch Sensor-Aktor-Systeme				
– funktionelle Lebensmittel bzw. auf der Basis von Markerprofilen individuell angepasste Ernährungspläne				

noch Tabelle 9

	Zeitraum der Realisierbarkeit			
	2006–2010	2011–2015	2016–2020	2021–2025
Monitoring, Selbstmanagement				
analytische/diagnostische Routineuntersuchungen durch Patienten, bei Grenzwertüberschreitung Intervention durch medizinisches Fachpersonal				
Durchführung durch Patienten				
automatische Überwachung durch Analysesysteme, die integriert sind in entsprechende Kleidung, Pflaster, Implantate o. Ä.				
telemedizinische Einbindung, automatische Alarmierung von medizinischem Fachpersonal bei Grenzwertüberschreitung				

Quelle: siehe Erläuterung zu Beginn von Kapitel III.3

Übereinstimmend gehen die ausgewerteten Studien hingegen davon aus, dass die hier skizzierten Anwendungen einer individualisierten Medizin in einem Gesundheitssystem stattfinden werden, das stärker auf Chronikerversorgung und Prävention ausgerichtete Zielsetzungen, Strukturen und Abläufe aufweisen wird. Zudem wird das Management die biomarkerbasierten, klinisch relevanten Informationen, auch über Institutionengrenzen hinweg, durch elektronische Patientenakten erleichtert werden und Expertensysteme, die klinische Entscheidungen unterstützen, weiter verbreitet sein. Zudem wird auf den Bedarf umfassender Patienteninformation, -aufklärung und -Empowerment, der auch durch eine individualisierte Medizin induziert wird, hingewiesen.

Zurzeit haben alle forschenden Pharmaunternehmen einen strategischen Schwerpunkt auf die Nutzung der in der „Wissenschaftsroadmap“ skizzierten Wissensbasis und der in der „Technologieroadmap“ genannten Plattformen zur Identifizierung und Nutzung von Biomarkern in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung gelegt. Damit ist die Erwartung einer Effizienzsteigerung der pharmazeutischen FuE und der klinischen Studien verbunden. Dies spiegelt sich auch in der Schwerpunktsetzung der „Innovative Medicines Initiative“ (http://www.imieurope. org; http://imi.europa.eu), einer langfristig und strategisch angelegten Partnerschaft zwischen der EU-Kommission und der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) im Rahmen des 7. EU-Forschungsrahmenprogramms wider: Schwerpunkte liegen auf Biomarkern, die eine möglichst frühzeitige und verbesserte Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit neuer Wirkstoffe während der präklinischen und klinischen Entwicklung ermöglichen sollen (Hunter 2008). Zugleich hat sich zurzeit nur eine Minderheit der Unternehmen strategisch darauf ausgerichtet, systematisch auszuloten, ob sich die in der klinischen Forschung verwendeten Biomarker bzw. Plattformen auch zu klinischen Anwendungen weiterentwickeln lassen, von denen ein Teil der individualisierten Medizin zuzurechnen wäre. Daher ist zu vermuten, dass das Potenzial der Wissens- und Technologiebasis für eine individualisierte Medizin nur unvollkommen bzw. mit zeitlicher Verzögerung ausgeschöpft wird, sofern hier keine weitergehenden Anreize gesetzt bzw. ressourcenstarke Akteure strategische Schwerpunkte setzen.

3.1.5 Fazit

Auf der Basis von 21 aktuellen Foresight-Studien und einschlägiger Fachliteratur wurden für die Bereiche Wissenschaft, Technologie sowie klinische Forschung und Anwendung Roadmaps über die mögliche künftige Entwicklung zu einer biomarkerbasierten individualisierten Medizin ausgearbeitet.

Die Roadmaps „Wissenschaft“ und „Technologie“ zeigen, dass die Postgenomforschung bereits Technologien und Erkenntnisse hervorgebracht hat und in den kommenden zehn Jahren noch hervorbringen wird, die die Identifizierung und Charakterisierung einer Fülle an molekularen Biomarkern auf der Ebene des Genoms, Transkriptoms, Proteoms und Metaboloms ermöglichen. Diese Biomarker und Technologien können für eine klinische Anwendung potenziell nützlich sein. Im Hinblick auf eine individualisierte Medizin richten sich die Erwartungen vor allem darauf, mithilfe dieser Biomarker eine über den bisherigen Stand der Technik hinausgehende Stratifizierung von Patienten vornehmen zu können, um

– Krankheiten früher zu erkennen (um dann wirksamere Therapien einzuleiten);

– eine besser zutreffende Prognose für eine Krankheit abzugeben;

– eine gezielte und wissensbasierte Auswahl derjenigen Therapieoption zu treffen, die für den jeweiligen Patienten/Krankheitstyp mit höherer Wahrscheinlichkeit wirksamer ist als alternative Therapieoptionen;

– eine bessere Verlaufskontrolle von Krankheiten vorzunehmen, um bei eventuellen Änderungen des Zustands schnell und gezielt zu intervenieren.

Die ausgewerteten Foresight-Studien stimmen in der Einschätzung überein, dass diese Optionen einer individualisierten Medizin mit einer zeitlichen Perspektive von etwa 15 bis 25 Jahren in die klinische Praxis eingeführt sein könnten. Dieser Zeithorizont der möglichen Realisierung liegt am „äußeren Rand" des in Zukunftsstudien noch seriös Vorausschaubaren. Zugleich ist zu konstatieren, dass die ausgewerteten Zukunftsstudien eine auffällige Lücke zwischen den aktuellen wissenschaftlich-technologischen Entwicklungen in einer eher kurzfristigen Perspektive von etwa fünf Jahren und der Überführung in die klinische Anwendung in 15 bis 25 Jahren aufweisen. Dieser „blinde Fleck" der Foresight-Studien wurde für die hier vorgelegten Roadmaps auf der Basis von Experteneinschätzungen und Literaturauswertungen mit den prinzipiell erforderlichen Schritten der technischen und klinischen Validierung sowie der Technologieanpassung an klinische Routineanwendungen gefüllt. Allerdings beinhaltet dieses „Auffüllen" eine normative Komponente („eigentlich wäre es erforderlich, dass …"). Es ist nämlich auch plausibel – und teilweise auch schon zu beobachten – , dass eine (technisch mögliche) klinische Anwendung der Technologien und Biomarker an Patienten bereits erfolgt, ehe ausreichende klinische Evidenz vorhanden ist, um den Beitrag entsprechender Tests zur medizinischen Entscheidungsfindung bewerten zu können.

In den kommenden zehn Jahren wird der Nutzen der biomarkerbasierten Wissens- und Technologiebasis vor allem im Erkenntnisgewinn über die zugrundeliegenden biologischen Prozesse, in der Generierung neuer Hypothesen für die weitere Forschung sowie in der Beschleunigung und Effizienzsteigerung der Pharma-FuE liegen. Im Hinblick auf die klinische Anwendung sind die zeitlich frühesten Anwendungen der entsprechenden DNA-basierten Technologien mit medizinischem Zusatznutzen gegenüber dem Status quo für die genetische Diagnostik von Erbkrankheiten zu erwarten und damit zuerst für Krankheiten, die üblicherweise nicht im Kontext der individualisierten Medizin thematisiert werden. Für komplexe Krankheiten, zu deren Früherkennung und Behandlung eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin Beiträge leisten soll, ist der klinische Nutzen in den kommenden zehn Jahren eher als noch gering einzuschätzen (Sotiriou/Piccart 2007): Bedingt durch das frühe Entwicklungsstadium ist bisher nur eine geringe Zahl neuer Tests bereits so intensiv erforscht, dass es realisierbar erscheint, dass sie die klinische Entscheidungsfindung verbessern und auch einen Mehrwert gegenüber dem jeweiligen etablierten Goldstandard hinaus bieten können, mit dem sie im Wettbewerb stehen.

Zudem lässt sich aus den Roadmaps ableiten, dass mit den relevanten Technologien, Biomarkern und Erkenntnissen eine Technologie- und Wissensbasis geschaffen wird, die in vielfältiger Weise – nicht nur im Hinblick auf eine individualisierte Medizin – nutzbar ist und auch genutzt wird. So setzen beispielsweise Pharmaunternehmen einen strategischen Schwerpunkt auf die Nutzung dieser Technologie- und Wissensbasis für die Effizienzsteigerung in der klinischen Forschung und Entwicklung, ohne jedoch deren Überführung in die klinische Anwendung systematisch anzustreben. Umgekehrt bedeutet dies aber auch, dass sich eine umfassende biomarkerbasierte individualisierte Medizin nicht „automatisch" aus dieser Technologie- und Wissensbasis entwickeln wird. Daher ist zu vermuten, dass das Potenzial der Wissens- und Technologiebasis für eine individualisierte Medizin nur unvollkommen bzw. mit zeitlicher Verzögerung ausgeschöpft wird, wenn nicht weitergehende Anreize gesetzt werden bzw. ressourcenstarke Akteure strategische Schwerpunkte setzen.

Zur zeitnahen Ausschöpfung der Wissens- und Technologiebasis im Hinblick auf eine individualisierte Medizin besteht Bedarf nach rationalen Werkzeugen und strukturierten, systematischen Prozessen, um eine begründete Auswahl derjenigen Biomarker und Biomarkerkombinationen zu treffen, für die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit der Aufwand der klinischen Validierung lohnen wird. Zudem müssten geeignete Maßnahmen der Forschungsförderung und der Etablierung von Forschungsinfrastrukturen ergriffen werden, um den ressourcenintensiven Prozess der analytischen und klinischen Validierung zu stärken. Diese mittlere Ebene zwischen der Biomarkeridentifizierung und der Klinik wurde – im Vergleich zur Biomarkeridentifizierung – bislang von der Forschungsförderung vernachlässigt. Ergänzt werden müsste die auf die Biomarker ausgerichtete Forschungsförderung durch Forschungsprogramme, die auf die Erweiterung der Wissens- und Technologiebasis zu krankheitsrelevanten Umweltfaktoren abzielen, da ihnen im Hinblick auf die klinische Relevanz eine größere Bedeutung bei komplexen Krankheiten zukommen dürfte als genetischen Faktoren.

Außerdem stellt sich die Herausforderung, durch welche Akteure, in welchen Strukturen und zu welchem Zeitpunkt der Entwicklung entsprechender biomarkerbasierter Verfahren das Wissen aus retrospektiven und prospektiven klinischen Studien zu generieren ist, das für eine „sinnvolle" klinische Nutzung erforderlich wäre. Zurzeit ist in der Diskussion, inwieweit derartige Anforderungen als Voraussetzung für die Zulassung solcher Verfahren gemacht werden sollten (FDA 2007). Gemessen an den Kompetenzen und Ressourcen, die erforderlich sind, entsprechende validierte, klinisch einsetzbare Tests zur Zulassungs- und Marktreife zu entwickeln, sind Pharmafirmen dafür prädestiniert. Diese sind – sofern sie die Entwicklung biomarkerbasierter Testsysteme zur Zulassungs- und Marktreife überhaupt strategisch anstreben – aber weniger an Frühdiagnosemarkern interessiert als vielmehr an Tests, die diejenigen Patienten zu identifizieren vermögen, die mit einem bestimmten Therapeutikum behandelt werden sollten (z. B. Herceptin®). Hingegen dürfte ein Großteil der Diagnostikfirmen finanziell nicht in der Lage sein, die erforderlichen Ressourcen für die Validierung aufzubringen und den Nachweis des klinischen Nutzens bzw. Mehrwerts ihrer Tests nachzuweisen (Gewin 2007a).

3.2 Roadmap „Individuell angefertigte therapeutische Interventionen"

Wie in Kapitel III.1 ausgeführt, zählen zu diesem Feld individuell mittels „Rapid Prototyping" gefertigte Prothesen und Implantate, individuell hergestellte Pharmazeu-

tika und Nahrungskomponenten sowie Zelltherapien auf der Basis patienteneigener (autologer) Zellen. Im Folgenden werden die zeitlichen Entwicklungshorizonte für diese drei Bereiche skizziert, wobei innerhalb des Feldes Zelltherapie das „Tissue Engineering“ als eigene Entwicklungslinie diskutiert wird.

3.2.1 Roadmap „Individualisierte Prothesen und Implantate“

Die erforderlichen Technologien zur Herstellung und Nutzung individualisierter Prothesen und Implantate sind in der industriellen Fertigung heute schon etabliert. Die Herausforderung besteht darin, diese „Rapid Prototyping“-Verfahren an den medizinischen Einsatz anzupassen. Eine zentrale Rolle spielen hierbei bildgebende Verfahren, die über geeignete Software an die dreidimensionale Produktion, z. B. mit 3-D-Druckern, gekoppelt werden. Eine weitere Herausforderung stellt die Verfügbarkeit geeigneter Materialien für biomedizinische Anwendungen dar. Man geht davon aus, dass innerhalb der nächsten fünf Jahre geeignete Nanopartikel, -fasern und -verbundmaterialien, z. B. auch mit bestimmten Zusatzfunktionen wie Sauerstoffversorgung, für diese Zwecke einsatzbereit werden. Erste Anwendungen des „Rapid Prototyping“ zur individuellen Herstellung von Implantaten werden für keramische Implantate als Knochenersatz innerhalb der kommenden zehn Jahre erwartet. Dagegen liegen komplexere Anwendungen wie artifizielle Organe, die z. B. mithilfe der Nanobiotechnologie hergestellt werden könnten, in der ferneren Zukunft (Tabelle 10).

3.2.2 Roadmap „Individuell hergestellte Pharmazeutika und Nahrungskomponenten“

Für die patientenindividuelle Fertigung von Arzneimitteln sind Anwendungen vorstellbar, die die Verfügbarkeit einer individuellen Analytik bzw. Diagnostik am „point of care“ voraussetzen. Die hierzu geeigneten DNA- und Proteinarrays befinden sich derzeit in der Entwicklung, werden zu Forschungszwecken eingesetzt und teilweise bereits klinisch validiert (Tabelle 8). Bis zum Routineeinsatz im Krankenhaus für die individuelle Diagnostik und Analytik dürften jedoch noch fünf bis zehn Jahre vergehen (Tabelle 11). Auf der Basis patientenspezifischer Analysedaten könnten Arzneimittel individuell gefertigt bzw. dosiert werden. Hierzu ist eine Mikroreaktortechnik erforderlich, die heute schon in der pharmazeutischen FuE zur Produktion geringer Wirkstoffmengen (z. B. im Rahmen des Wirkstoffscreenings) genutzt wird. Die Anwendung einer „lab on a chip“-Technologie zur Produktion individueller Arzneimittel am „point of care“ unter Nutzung spezifischer Patienteninformationen liegt jedoch in der weiteren Zukunft und wird nicht innerhalb der nächsten zehn Jahre erwartet.

Individuell maßgeschneiderte Lebensmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel mit gesundheitlichen Wirkungen auf der Basis personenspezifischer metabolischer und genetischer Information werden als eine weitere Zukunftsoption diskutiert, die jedoch erst in einem 5- bis 10-Jahres-Zeitraum als realisierbar eingeschätzt wird.

Tabelle 10

Roadmap „Individualisierte Prothesen und Implantate“

	Zeitraum der Realisierbarkeit			
	2006–2010	**2011–2015**	**2016–2020**	**2021–2025**
Nutzung von Nanostrukturen und -fasern für die Herstellung von biokompatiblen Implantaten				
Nutzung von antimikrobiellen Nanoverbundmaterialien für die Herstellung von Implantaten (z. B. Katheter, Hüftgelenke, Cochlea)				
Entwicklung multifunktioneller Materialien für Implantate: Kolloide (Sauerstoffversorgung), bioaktive Keramiken und Polymere				
Anwendung von CT und „Rapid Prototyping“ zur individuellen Herstellung von keramischen Implantaten als Knochenersatz: „Reverse Engineering“				
Nutzung von Nanopartikeln für Implantate				
Nutzung der Nanobiotechnologie zur In-vitro-Herstellung artifizieller Organe				

Quelle: siehe Erläuterung zu Beginn von Kapitel III.3

Tabelle 11

Roadmap „Individualisierte Pharmazeutika und Ernährung“

	Zeitraum der Realisierbarkeit			
	2006–2010	2011–2015	2016–2020	2021–2025
Pharmaproduktion in Mikroreaktoren für Forschungszwecke				
Pharmaproduktion in Mikroreaktoren für klinische Anwendungen				
Anwendung von DNA- und Proteinarrays in der klinischen Praxis für die Krankheitsdiagnose				
Produktion von individuellen Arzneimitteln unter Nutzung von Informationen aus Gentests und biochemischen Analysen				
individualisierte Ernährungspläne mit funktionellen Lebensmitteln				

Quelle: siehe Erläuterung zu Beginn von Kapitel III.3

3.2.3 Roadmap „Autologe Zelltherapien“

Es werden verschiedene Forschungsstrategien mit dem Ziel verfolgt, patienteneigene (autologe) pluripotente Stammzelllinien zu gewinnen, die dann in gewünschte Gewebe oder Organe für therapeutische Zwecke ausdifferenziert werden können. Hierzu zählen:

– Gewinnung individualspezifischer embryonaler Stammzelllinien über das Verfahren des somatischen Zellkerntransfers (SCNT);

– Reprogrammierung ausdifferenzierter Körperzellen in ein pluripotentes Stadium.

Eine weitere Option ist die In-vivo-Differenzierung adulter Stammzellen zu den gewünschten Zellen und Geweben.

Alle genannten Strategien werden zurzeit weltweit erforscht. Welcher Weg letztlich zum Ziel führen wird, ist derzeit offen. Ende 2007 wurde von Durchbrüchen bei den beiden erstgenannten Strategien berichtet: Zum einen gelang die erstmalige Etablierung von SCNT-Stammzelllinien eines Primaten (Byrne et al. 2007; Cram et al. 2007). Zum anderen gelang es zwei Forschergruppen unabhängig voneinander zum ersten Mal, ausdifferenzierte menschliche Zellen zu pluripotenten Stammzellen umzudifferenzieren (Park et al. 2008; Takahashi et al. 2007; Yu et al. 2007). Diese Erfolge dürfen jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass es bis zur Nutzbarkeit von Stammzelllinien für therapeutische Anwendungen noch ein weiter Weg ist. Zunächst müssen patientenspezifische Stammzelllinien etabliert werden. Hierfür sind zeitlich kaum vorherzusagende Durchbrüche erforderlich. Der in Tabelle 12 angegebene Zeitraum von 15 Jahren ist daher mit großen Unsicherheiten behaftet. Ein zweiter Meilenstein wäre die Produktion differenzierter Zellen in beliebiger Menge aus den jeweiligen Stammzelllinien. Auch hier werden Durchbrüche benötigt, deren Eintreten in den kommenden zehn bis 15 Jahren möglich erscheint. Ein wesentliches Problem bei der Anwendung von Zelltherapien ist die mögliche Tumorbildung oder falsche Ausdifferenzierung transplantierter Stammzellen. Daher ist die Vermeidung dieser Fehlentwicklung beispielsweise durch Medikamente oder gentechnische Veränderungen (Einpflanzen eines „Selbstmordgens“) ein wichtiger Schritt zum therapeutischen Einsatz von Zelltherapien. Auch hier wird eher eine mittelfristige Perspektive von zehn bis 15 Jahren angelegt.

Technologische Entwicklungen, die weitere Voraussetzungen für eine Etablierung autologer Zelltherapien in der klinischen Anwendung darstellen, werden in den kommenden fünf bis zehn Jahren erwartet. Hierzu zählen beispielsweise Infrastrukturentwicklung und Produktionstechnologien für Zellen unter GMP-Bedingungen (Dietz et al. 2007; Williams/Sebastine 2005) oder die Verfügbarkeit von Geräten zur markierungsfreien Sortierung und Selektion von Stammzellen, was z. B. durch Nutzung der Photonik und Nanotechnologie erreicht werden kann. Neben den genannten biomedizinischen und technologischen Meilensteinen ist es auch erforderlich, internationale Standards zu entwickeln und umzusetzen, nach denen Stammzelllinien eindeutig charakterisiert werden können. Dies bildet eine zentrale Voraussetzung für die Zulassung entsprechender therapeutischer Anwendungen.

Die klinische Anwendung von autologen Zelltherapien dürfte sich stufenweise vollziehen (Tabelle 12). „Einfachere“ Indikationen wie Parkinson‘sche Erkrankung (Li et al. 2008; Lindvall/Kokaia 2006; Winkler et al. 2005), Arthritis, oder Herzmuskelreparaturen nach Infarkten (Poh 2007), für die bereits langjährige Erfahrungen aus klinischen Studien vorliegen, werden innerhalb der kommenden fünf bis zehn Jahre als realisierbar eingeschätzt. Für komplexere Indikationen wie beispielsweise die Diabetestherapie durch den Ersatz von Inselzellen oder Multiple Sklerose dürfte die klinische Anwendung dagegen noch bis zu 15 Jahre auf sich warten lassen. Dies gilt auch

Tabelle 12

Roadmap „Autologe Zelltherapien“

	Zeitraum der Realisierbarkeit			
	2006–2010	**2011–2015**	**2016–2020**	**2021–2025**
Zellerzeugung und -kultivierung				
effiziente Verfahren zur Gewinnung und Anreicherung von verschiedenen humanen gewebespezifischen, adulten Stammzellen etabliert				
Etablierung patientenspezifischer menschlicher Stammzelllinien				
Produktion differenzierter Zellen in beliebiger Menge aus embryonalen Stammzelllinien				
Erzeugung von pluripotenten Stammzellen aus differenzierten somatischen Zellen				
kontinuierliche Kultivierung von menschlichen Stammzelllinien über größere Zeiträume (> 15 Jahre)				
Verhinderung der Tumorbildung oder falschen Ausdifferenzierung bei transplantierten menschlichen Stammzellen, z. B. durch Medikamente oder gentechnische Veränderungen („Suizidgen“)				
gezielte Differenzierung und Vermehrung von Stammzellen im Organismus				
Anwendungen in der Klinik				
Parkinson				
Herzmuskelreparatur nach Infarkt				
Arthritis				
Diabetes: Inselzellen				
Multiple Sklerose				
Rückenmarksverletzungen (Lähmung)				
Alzheimerkrankheit				
Rahmenbedingungen Technologien				
eindeutige Charakterisierung aller humanen Stammzellen nach weltweit standardisiertem Protokoll				
Nutzung handlicher Geräte zur markierungsfreien Selektion von Stammzellen				
Photonik/Nanotechnologie ermöglichen Sortierung, Selektion, Targeting von Zellen				
Produktion von Zellen für die Therapie unter GMP-Bedingungen				

Quelle: siehe Erläuterung zu Beginn von Kapitel III.3

für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen mit autologen Nervenzellen (Bradbury/McMahon 2006; Thuret et al. 2006). Erfolge bei der Therapie der Alzheimerkrankheit werden erst in ferner Zukunft erwartet. Insgesamt zeigt diese Roadmap möglicher Anwendungen der autologen Zelltherapie, dass sich die Einführung und Verbreitung dieser Therapieform schrittweise über einen 10- bis 20-Jahres-Zeitraum erstrecken dürfte.

3.2.4 Roadmap „Tissue Engineering“

Eine Reihe von „Tissue Engineering“-Produkten (Haut und Knorpel) wird heute schon in der klinischen Praxis eingesetzt (Bock et al. 2005). In den kommenden fünf Jahren werden weitere routinemäßige Anwendungen insbesondere für die Therapie von Knochen- und Hautverletzungen, von Herzinfarkten sowie einige urologische Produkte erwartet (Tabelle 13).

Parallel hierzu werden sowohl in Europa als auch in den USA Zulassungsstandards für „Tissue Engineering“-Produkte implementiert (Muckenfuss et al. 2007; Sanzenbacher et al. 2007). Zur Herstellung der „Tissue Engineering“-Produkte sind kosteneffiziente Produktionsverfahren erforderlich (Williams/Sebastine 2005). Entsprechende Bioreaktoren für die Gewebezüchtung sowie automatisierte standardisierte Produktionsverfahren sind teilweise heute schon verfügbar und werden in den

Tabelle 13

Roadmap „Tissue Engineering“

	Zeitraum der Realisierbarkeit			
	2006–2010	**2011–2015**	**2016–2020**	**2021–2025**
TE-Produkte				
Behandlung von Haut- und Knochenverletzungen				
funktionelle Gewebe durch TE zur Behandlung von Herzerkrankungen				
Gewebe aus mehreren Zelltypen				
Nervengewebe				
breite Anwendung: Haut, Sehnen, Bänder, Knorpel, Knochen, Muskel, Nerven, 3-D-Gewebe				
In-vitro-Züchtung komplexer Organe wie Niere, Leber und Herz durch TE				
künstliche Hybridorgane				
TE-Materialien				
Nanostrukturen für biokompatible Beschichtung				
3-D-Matrizen				
TE-Methoden				
quantitative theoriegestützte Identifikation von Mikro-/Nanokomponenten und ihrer Wechselwirkung mit biologischen Systemen für TE				
Verfügbarkeit von handlichen Zellsortierungsgeräten auf der Basis optischer Markierung vereinfacht Zellgewinnung für TE				
Implantation von Matrizen zur Unterstützung der Regeneration von Gewebe: bessere Orientierung der Zellen, Isolierung beschädigter Zellen, Zuführung von Wirkstoffen				
3-D-Vaskularisierung wird möglich				
Steuerung des Zellwachstums durch Nanostrukturierung der Trägermatrizen ermöglicht Massenproduktion organischer Implantate				
Bioreaktoren für die Gewebezüchtung				
automatisierte standardisierte Produktionsverfahren				

Quelle: siehe Erläuterung zu Beginn von Kapitel III.3

kommenden fünf Jahren weiter zur Anwendungsreife entwickelt.

In zehn Jahren dürften sich weitere auf „Tissue Engineering“ basierte Therapieansätze etabliert haben. Hierzu zählen beispielsweise auch Anwendungen für Muskel- und Nervengewebe. Voraussetzung hierfür sind neben den in der Roadmap „Autologe Zelltherapien“ (Tabelle 12) erläuterten biomedizinischen Fortschritte bei der Zellgewinnung Weiterentwicklungen auf der Materialseite. Große Erwartungen werden in die Nutzung von Nanostrukturen für biokompatible Beschichtungen von Matrizen gelegt. Ein weiterer Meilenstein ist die Verfügbarkeit von dreidimensionalen Matrizen für Routineanwendungen (Pampaloni et al. 2007). Die Wechselwirkung zwischen den für Matrizen genutzten Materialien und biologischen Komponenten kann in diesem Zeitraum auch mithilfe quantitativer, theoriegestützter Modellansätze analysiert werden, was die Identifizierung und Entwicklung geeigneter Mikro- und Nanokomponenten erleichtert (Williams 2006).

Nach diesen ersten Erfolgen des „Tissue Engineering“ in einem 5- bis 10-Jahres-Zeitraum werden komplexere Anwendungen in 15 bis 20 Jahren erwartet. Hierzu zählt beispielsweise die In-vitro-Züchtung und therapeutische Nutzung komplexer Organe wie Nieren, Leber oder Herz (U. S. DHHS 2005). Parallel hierzu werden methodische Fortschritte erwartet, die eine Massenproduktion entsprechender Transplantate ermöglicht.

4. Individualisierungskonzepte

Zu Beginn dieser Studie existierten weder eine Definition und Abgrenzung der individualisierten Medizin noch ein systematischer Überblick, welche Bereiche von Medizin und Gesellschaft hierzu gezählt werden sollten. Die konzeptionelle Eingrenzung wurde in der vorliegenden Studie vorgenommen und auf dieser Basis wurden fünf verschiedene zugrundeliegende Individualisierungskonzepte herausgearbeitet („Typologie der individualisierten Medizin“):

- Individualisierung durch biomarkerbasierte Stratifizierung (Gruppenbildung);
- Individualisierung durch genombasierte Informationen über gesundheitsbezogene Merkmale;
- Individualisierung durch Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken;
- Individualisierung durch differenzielle Interventionsangebote;
- Individualisierung durch therapeutische Unikate.

Mit jedem Individualisierungskonzept sind jeweils spezifische Fragestellungen und mögliche Folgen verbunden. Allerdings gibt es große, jedoch nicht vollständige Überlappungen zwischen einzelnen Individualisierungskonzepten. Die fünf Konzepte wurden so geschnitten, dass sie den Fokus der Betrachtung jeweils auf einen Bereich des Untersuchungsgebiets legen, der aufgrund seiner Bedeutung für die weitere Entwicklung des Felds und seiner Zusammenhänge mit den aktuellen Diskursen zur biomedizinischen Forschung und Versorgung als besonders bedeutsam erachtet wird. Im Folgenden werden die genannten Konzepte, ihre Interaktion miteinander und die jeweils damit verbundenen kritischen Aspekte dargestellt. Diese Systematisierung soll dazu beitragen, die Diskussion über eine individualisierte Medizin differenziert zu führen, ohne verschiedene Individualisierungskonzepte und deren Implikationen unkritisch und unhinterfragt miteinander zu vermischen.

4.1 Individualisierung durch biomarkerbasierte Stratifizierung (Gruppierung)

Biomarker werden dazu genutzt, bestimmte Personengruppen zu identifizieren und voneinander abzugrenzen: etwa Personen mit erhöhtem Blutdruck von Normotonen, Träger eines Virus von Gesunden oder Träger einer bestimmten Genvariante von denen ohne dieses Allel. Somit entstehen Personengruppen, für die dann die jeweils optimale Therapie gesucht werden kann, z. B. unterschiedliche Behandlungsansätze für Patienten mit klein- oder großzelligem Lungenkrebs. In der klinisch-epidemiologischen Forschung werden solche Subgruppen innerhalb der Population als „Strata“ bezeichnet, der Gruppierungsvorgang entsprechend als „Stratifizierung“. Je mehr Gruppierungsvariablen gleichzeitig berücksichtigt werden, desto kleiner und weiter ausdifferenziert werden die Strata und umso zielgenauer kann die Therapie sein.

Unter „Individualisierung“ würde somit die Ausdifferenzierung von Teilpopulationen verstanden, welche für Untersuchung und Behandlung bis zu „Gruppen“ führen könnte, die nur noch von Einzelpersonen besetzt sind.

Die maximale Ausdifferenzierung der Betroffenen dient einerseits der wissenschaftlichen Erkenntnis, da damit auch der Einfluss nachgeordneter Faktoren auf das Krankheitsgeschehen untersucht werden kann. In der Entwicklung neuer Therapieverfahren geht es vorwiegend darum, anhand von Biomarkern Personengruppen zu identifizieren, bei denen die Wirksamkeit oder das Risiko von Nebenwirkungen besonders hoch oder besonders niedrig sind, um dadurch in der Entwicklung und später in der Therapie an Effizienz und Zeit zu gewinnen.

Die Möglichkeit zur immer weiteren Differenzierung stößt jedoch an Grenzen der Wirtschaftlichkeit, der Praktikabilität und des Nutzens:

- Wirtschaftlichkeit: Zurzeit wird eine überwältigende Fülle von Biomarkern identifiziert, die zunächst nur von wissenschaftlichem Erkenntniswert sind, für einen Einsatz in der medizinischen Versorgung aber noch der technischen und klinischen Validierung sowie des Nachweises eines klinischen Nutzens bedürfen. Der damit verbundene hohe Aufwand lohnt sich bei der Entwicklung neuer Arzneimittel oder anderer Behandlungsverfahren (zumindest finanziell) nur ab einer bestimmten Größe der Indikationsgruppe. Für sehr fein ausdifferenzierte Teilgruppen wird also kaum eine eigene Therapie entwickelt werden. Von zentraler

Bedeutung für die künftige Entwicklung der biomarkerbasierten Stratifizierung wird deshalb sein, welche Validitätsanforderungen in welchen Zusammenhängen (Zulassung, klinische Nutzung, Kostenerstattung durch Krankenkassen) mit welchem Verbindlichkeitsgrad gefordert werden und ob – analog zur Regelung für Arzneimittel für kleine Patientengruppen („orphan drugs“) – Vereinfachungen in den Zulassungsverfahren oder andere Erleichterungen z. B. durch öffentliche Förderung ermöglicht werden.

– Klinischer Nutzen: Die Bildung von Untergruppen anhand eines oder mehrerer – auch genetischer – Biomarker wird mit dem Ziel durchgeführt, dass die Untergruppen verschiedene therapeutische Angebote erhalten. Dies setzt aber voraus, dass es diese Angebote auch gibt. Ferner gibt es durchaus auch den Fall, dass zwar eine Bildung von Untergruppen anhand von Biomarkern möglich ist, in allen Untergruppen aber mit derselben Intervention der gewünschte therapeutische Effekt, z. B. eine Normalisierung von Stoffwechselparametern, erzielt werden kann und die Stratifizierung keinen zusätzlichen klinischen Nutzen bringt.

– Praktikabilität: Wenn Biomarker und klinische Parameter unterschiedlicher Qualität für klinische Entscheidungen herangezogen und in multimodale Therapiekonzepte – unter Berücksichtigung individuell festzusetzender Therapieziele – umgesetzt werden sollen, kann die hieraus resultierende Komplexität in der klinischen Praxis nicht bewältigt werden. Sie kann nur dann für eine verbesserte Versorgung genutzt werden, wenn die Erkenntnisse an großen Populationen durch translationale Forschung klinisch validiert und für den behandelnden Arzt auf ein praktikables Maß reduziert werden. Zudem müssen Entscheidungshilfen, z. B. in Form von Leitlinien und Expertensystemen, bereitgestellt werden, die den Kliniker in der Interpretation der Messwerte, der Beurteilung der klinischen Relevanz und der Auswahl angemessener Interventionen unterstützen.

4.2 Individualisierung durch genombasierte Informationen über gesundheitsbezogene Merkmale

Da die genetische Ausstattung jedes Menschen einzigartig, individuell und unverwechselbar ist, können alle genombasierten Verfahren „per Definition“ als individualisierte Medizin aufgefasst werden. Dies umfasst zum einen die Gendiagnostik. In der individualisierten Medizin werden genombasierte Informationen aber überwiegend als neue Biomarker aufgefasst, die zur Stratifizierung von Patientenpopulationen herangezogen werden. Somit überlappen die Konzepte „Individualisierung durch genombasierte Information“ und „Biomarkerbasierte Stratifizierung (Gruppenbildung)“ deutlich. Individualisierung bedeutet hier also den Einsatz genetischer Information zur Diagnostik und möglichst differenzierten Planung von gesundheitlichen Interventionen unter besonderer Nutzung der für Geninformation spezifischen Merkmale.

Bislang wurde genombasierten Informationen, die im Rahmen der Gendiagnostik von klassischen Erbkrankheiten erhoben wurden, ein exzeptioneller Status zugemessen. Zur Abgrenzung des Individualisierungsansatzes „Individualisierung durch genombasierte Informationen“ vom Ansatz der biomarkerbasierten Stratifizierung muss insbesondere die Frage beantwortet werden, inwieweit genombasierten Informationen gegenüber anderen Biomarkern (noch oder gerade) in den jeweiligen Anwendungen ein exzeptioneller Status zuzumessen ist und damit an Ergebnisse und Prozeduren des Gendiagnostikthemas angeknüpft werden kann bzw. sich dezidiert davon abgrenzt.

Im Überlappungsbereich von „Individualisierung durch genombasierte Information“ und „Biomarkerbasierte Stratifizierung (Gruppenbildung)“ wird auch angeknüpft an die im Rahmen der Genomforschung ebenfalls vielfach geführte Debatte, inwieweit ein auf genetische Informationen fokussierter Ansatz der Komplexität des Krankheitsgeschehens, insbesondere von multikausal bedingten Krankheiten überhaupt gerecht werden kann. Hier wird den Befürwortern der Gendiagnostik häufig der Vorwurf des Reduktionismus entgegengebracht (s. a. TAB 2006) insofern dies eine rein naturwissenschaftliche Vorgehensweise sei, die zwar für den Erkenntnisgewinn erforderlich sei, aber wesentliche Aspekte vernachlässige.

Eine besondere Rolle kommt der sich technologisch abzeichnenden Option zu, Totalsequenzierungen individueller Genome in absehbarer Zeit mit vertretbarem Ressourcenaufwand durchführen zu können. Dies konzentriert die kritischen Aspekte „Anknüpfung an Diskurs Gendiagnostik“, „Eignung genombasierter Marker für klinisch relevante Gruppierungen“, „Exzeptioneller Status genombasierter Informationen“, „Hochparallele Multiplexanalysen und Überschussinformation“ in einem einzelnen technologiegetriebenen Ansatz. Zugleich zeichnet sich ab, dass ethische und rechtliche Prinzipien, die bislang für den Umgang mit genetischen Informationen wegleitend sind, in der bisher praktizierten Form nicht mehr anwendbar bzw. gewährleistbar sein könnten (z. B. Ausgestaltung der Aufklärung und informierten Zustimmung, Datenschutz durch Pseudo- und Anonymisierung, Schutz vor missbräuchlicher Nutzung von Genomdaten) (Lunshof et al. 2008; McGuire et al. 2008).

4.3 Individualisierung durch Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken

Die individualisierte Medizin zielt darauf ab, technologische Möglichkeiten bereitzustellen, die eine zielgenauere Einschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos (als bisher) ermöglichen. Dies stellt eine besondere Form der Stratifizierung dar, die mit dem Ziel der zielgruppengenauen Einleitung von Prävention vorgenommen wird. Individualisierung in der Medizin könnte unter diesem Gesichtspunkt den Ansatz bedeuten, Erkrankungsrisiken nicht nur an der Zugehörigkeit zu bestimmten Risikogruppen („die Raucher“, „die Übergewichtigen“ etc.) festzumachen, sondern tatsächlich individuell zu bestim-

men und auf den Einzelnen zugeschnittene Bündel von Vorsorgemaßnahmen zu entwickeln.

Die genetische Information ist, abgesehen von Mutationen, epigenetischen Veränderungen, gentherapeutischen Interventionen oder etwa Viren, welche DNA in einzelnen Zellen verändern können, im Menschen von Geburt an unveränderlich festgelegt. Insbesondere für Krankheiten, welche sich über eine lange Vorlaufzeit hinweg entwickeln, eignet sich die genetische Information deshalb besonders gut für die frühe Identifizierung von Personen, deren Krankheitsrisiko aufgrund der genetischen Ausstattung erhöht ist. Weil sich eine ungünstige genetische Ausstattung jedoch nicht therapeutisch verändern lässt, kann auf ein genetisch erhöhtes Krankheitsrisiko nur mit Vorsorgemaßnahmen reagiert werden. Allerdings sind bei komplexen Krankheiten meist weniger als 5 Prozent der Erkrankungsfälle auf eine überwiegend genetische Komponente zurückzuführen. Daher kommt der Identifizierung von Risikopersonen mittels anderer Biomarker noch größere Bedeutung zu, da andere als genetische Biomarker eine Integration der vielfältigen Risikofaktoren und Expositionen anzeigen können.

Dabei stellen sich all die Fragen zur Validierung, zum klinischen Nutzen, zum Datenschutz etc., die bereits beim Konzept der „biomarkerbasierten Stratifizierung“ aufgeführt wurden. Auch hier erscheint die in Aussicht gestellte weitgehende Individualisierung von Präventionsmaßnahmen auf der Basis eines individuellen Risikoprofils nicht realisierbar: Schon jetzt stößt die Entwicklung von zielgruppenspezifischen Präventionsprogrammen immer wieder an ihre Grenzen, wenn neue Einflussfaktoren der Wirksamkeit solcher Programme identifiziert werden, die nur für Teilgruppen relevant sind. Wie im therapeutischen Bereich erhöht die Aufsplitterung in kleinere Zielgruppen den Entwicklungsaufwand und erschwert die Evaluation der Programme aufgrund kleiner Fallzahlen. Für tatsächlich individuelle Präventionsmaßnahmen wären Kontrollgruppenvergleiche zur Bestimmung der Wirksamkeit vollkommen unmöglich.

Es ist gesundheitspolitische Zielsetzung, die Eigenverantwortung von Patientinnen und Patienten für ihre Gesundheit zu stärken. In diesem Kontext ist ein gesellschaftlicher Konsens über folgende Fragen herbeizuführen:

- Unter welchen Bedingungen sind Bürgerinnen und Bürger für ihre Gesundheit verantwortungsfähig und verantwortungspflichtig?
- Wem gegenüber sind Bürgerinnen und Bürger in Bezug auf ihre Gesundheit verantwortlich, welche Instanz kann Rechenschaft fordern?
- Auf welche Aspekte bezieht sich die Verantwortung, was ist Gegenstand von Verantwortung?

Auch wenn genetische Faktoren im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren der weitverbreiteten Volkskrankheiten nur einen kleinen tatsächlichen zusätzlichen Erklärungsbeitrag leisten, nehmen sie in der öffentlichen Wahrnehmung einen überproportional großen Stellenwert ein, wohingegen verhaltens- und umweltbedingte Risiken an wahrgenommener Bedeutung verlieren. Wenn aber das unveränderliche Genom als zentraler Risikofaktor betrachtet wird, kann sich die Verantwortlichkeit für die Gesundheitsvorsorge in der öffentlichen Meinung stärker als bisher auf das Individuum verschieben und damit den – moralischen, subjektiv empfundenen oder objektiv vorhandenen – Druck auf das Individuum, sich selbst gesund zu erhalten, erhöhen. Dies könnte bis hin zu der Erwartung an den Einzelnen gehen, sich umfassend auf genetische Risikofaktoren hin untersuchen zu lassen und entsprechende Vorsorgemaßnahmen zu ergreifen, was erhebliche Einschränkungen der persönlichen Freiheitsrechte mit sich bringen würde (Recht auf Nichtwissen um Krankheitsrisiken, Recht auf informationelle Selbstbestimmung, Recht auf freie Lebensgestaltung u. a.). Betroffen sein könnten insbesondere Entscheidungen über den eigenen Lebensstil, über die Zeugung von Kindern und die weitere Lebensplanung, welche aus eigenem Willen oder aufgrund gesellschaftlichen Drucks an das individuelle (genetische) Risikoprofil angepasst werden müssten.

Eine erhöhte Eigenverantwortung des Einzelnen setzt aber auch voraus, dass ihm Handlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und auch im öffentlichen Interesse zur Verfügung gestellt werden, die wissenschaftlich fundiert sein müssen. Hier kommt wiederum das Problem der kleinen Fallzahlen, im Extremfall des völligen Fehlens ausreichend vergleichbarer Kontrollgruppen, und des hohen Entwicklungsaufwandes zum Tragen.

4.4 Individualisierung durch differenzielle Interventionsangebote

In vielen Bereichen der Gesundheitsversorgung besteht großer Bedarf an verbesserten Interventionen, die durch eine Differenzierung auf der Basis biomarkerbasierter und anderer Informationen gefördert werden könnten, z. B.

- verbesserte Compliance durch zielgenauere Therapieplanung;
- Reduktion von Arzneimittelnebenwirkungen durch Berücksichtigung der (genetisch beeinflussten) Pharmakokinetik;
- genetische Typisierung von Krebszellen zur Auswahl der wirksamsten Therapiemethode.

Eine individuell auf den medizinischen Bedarf, die persönlichen Bedürfnisse und die Lebenssituation zugeschnittene Therapie könnte den Betroffenen ein höheres Maß an Autonomie gewähren, da sie sich weniger an Behandlungspläne halten müssten, die für den „Durchschnittspatienten“ in ihrer Vergleichsgruppe gemacht wurden. Dies könnte auch die Compliance verbessern.

Individualisierte Therapieangebote setzen aber auch aufwendigere Zuweisungsprozesse zu Patienten voraus. Diese Zuweisungen könnten möglicherweise paternalistischer ausfallen als bisher üblich, weil die Betroffenen die relevanten Informationen über ihren Gesundheitszustand und die verfügbaren Therapieoptionen nicht mehr über-

blicken können und deshalb von Experten zugewiesen werden müssen. Ein hohes Maß an Autonomie und die Möglichkeit eines „shared decision-making“ setzt patientengerechte Informations- und Beratungsangebote voraus; letztere könnten bis zur Entstehung neuer Berufsgruppen wie Fallmanagern gehen, welche sich derzeit schon ankündigen. Indikations“gruppen“ für Therapieangebote, die aus einzelnen Personen bestehen, erfordern darüber hinaus aufseiten der Kostenträger besondere Strukturen zur Bewertung, Bewilligung und Kostenerstattung. Auch diese Trends zeichnen sich etwa in Form von Wahltarifen der Krankenversicherungen oder individuellen Gesundheitsleistungen der niedergelassenen Ärzte bereits ab.

Interventionen, welche aufgrund ihres Zuschnitts auf wenige oder gar nur einzelne Patienten anwendbar sind, stellen in besonderem Maß die Frage nach dem gleichberechtigten Zugang zu den individualisierten Leistungen. Hoher Forschungs- und Entwicklungsaufwand, komplexe Diagnostik und Therapieplanung sowie hoher Beratungsbedarf für den Patienten können dazu führen, dass individualisierte Therapieleistungen nur zu einem hohen Preis angeboten werden können, der von den gesetzlichen Krankenkassen nicht bezahlt werden kann. Somit würden diese Leistungen möglicherweise nur denjenigen zugutekommen, die sie privat finanzieren können. Der große Markt der kassenfinanzierten Leistungen wäre ihnen möglicherweise verwehrt, sodass die Entwickler wegen niedriger Renditeerwartungen ihr Engagement auf einen engen Rahmen begrenzen könnten und – wenn der zukünftige öffentliche Nutzen als ausreichend hoch erachtet würde – ggf. öffentliche Fördermittel notwendig wären.

4.5 Individualisierung durch therapeutische Unikate

Bei therapeutischen Interventionen, die als „Unikate“ speziell für den einzelnen Patienten gefertigt werden, liegt der Aspekt der „Individualisierung“ in dem Herstellverfahren mit einer Losgröße von eins und dem daraus resultierenden Produkt begründet, das seine besondere therapeutische Qualität dadurch erlangt, dass es nur für den Zielpatienten, nicht aber für andere Menschen in vergleichbarer Weise geeignet bzw. wirksam ist.

In weiten Bereichen sind die schon bei den vorstehenden Konzepten genannten Aspekte auch auf die Individualisierung durch therapeutische Unikate anwendbar, etwa die Schwierigkeit, den klinischen Nutzen und die Effizienz derartiger Produkte zu belegen, der hohe Aufwand bei ihrer Herstellung, die Frage der Kosteneffizienz und damit der Erstattung durch Krankenkassen sowie der gleichberechtigte Zugang zu individualisierten Leistungen. Weitere Herausforderungen ergeben sich daraus, wie Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit solcher „Unikate“ und ihrer Herstellverfahren überprüft und in jedem Einzelfall gewährleistet werden können. Somit stellen sich besondere Anforderungen an die Qualitätssicherung und -kontrolle der Verfahren und Produkte. Neuartige Anforderungen dürften auch an die Infrastruktur und Logistik zur Produktion und Bereitstellung der Unikate gestellt werden – die Fertigung in kleinen, dezentralen Einheiten „nahe am Patienten“ dürfte hier zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Dieses Individualisierungskonzept ist, sofern patienteneigenes Zellmaterial für die Herstellung der Unikate eingesetzt wird, eng mit den Debatten zu humanen embryonalen Stammzellen, zum Klonen, zu Organ- und Gewebespende und -transplantation und zu Biobanken verknüpft.

Wie die Beispiele der Gewinnung von Stammzellen aus Nabelschnurblut und des (kommerziellen) „Tissue Engineering“ zeigen, ist auch hier die Betonung der Eigenverantwortung ein Anreiz, Vorsorge für einen später evtl. eintretenden Behandlungsfall durch Einlagerung autologer Zellen zu treffen; dies kann parallel dazu etablierte, auf das Gemeinwohl und altruistisches Spenden ausgerichtete Aktivitäten beeinträchtigen.

IV. Individualisierte Medizin am Beispiel Diabetes

1. Ziel der Fallstudie und Auswahl der Krankheit Diabetes mellitus

Ziel dieser Fallstudie ist es, die vielfältigen Entwicklungslinien und möglichen Dimensionen einer individualisierten Medizin am Beispiel einer ausgewählten Krankheit exemplarisch darzustellen, die prototypisch für andere Beispiele ist und somit Analogieschlüsse erlaubt. Für die Fallstudie wurde die Krankheit Diabetes mellitus gewählt, die sich aus verschiedenen Gründen hierfür besonders eignet:

Der Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in industrialisierten Ländern. In Deutschland ist er mit einer Prävalenz von derzeit 6,9 Prozent und einem starken Anstieg der Neuerkrankungen, die insbesondere in immer jüngeren Altersgruppen auftreten, bereits heute ein erhebliches und nicht zuletzt aufgrund der demografischen Entwicklung ein künftig noch an Bedeutung gewinnendes Gesundheitsproblem (Hauner et al. 2003). Die Krankheit beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen erheblich, sondern ist auch in gesundheitsökonomischer Hinsicht hoch relevant: Die dem Diabetes zurechenbaren direkten und indirekten Kosten werden in Deutschland auf mehr als 22 Mrd. Euro/Jahr geschätzt (Köster et al. 2005). Mit künftig wachsender Erkrankungshäufigkeit und -dauer werden diese Kosten noch zunehmen (Zhang/Imai 2007). Vor diesem Hintergrund wurde eine Reihe von nationalen und internationalen Initiativen ergriffen, die auf eine Verbesserung der Versorgungssituation von Diabeteskranken abzielen. Hierzu gehören beispielsweise:

– die 1991 von den Europäischen Gesundheitsministern unterzeichnete „St. Vincent-Deklaration – Empfehlungen zu einer verbesserten Diabetiker-Versorgung in Europa“ der WHO/IDF;

– eine im Rahmen der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) und der Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung e.V. (GVG) 1997 initiierten Kooperation „ge-

sundheitsziele.de“ eingerichtete Arbeitsgruppe zu Typ-2-Diabetes mellitus (http:\\www.gesundheitsziele.de); sowie

– das im Oktober 2004 im Auftrag und mit finanzieller Unterstützung des BMGS geschaffene und durch die Deutsche Diabetes Union (DDU) koordinierte „Nationale Aktionsforum Diabetes mellitus“ (NAFDM).

– Das Europäische Parlament hat Anfang 2006 mit der „Written Declaration on Diabetes“ (0001/2006) die EU-Kommission aufgefordert, das Thema Diabetes mellitus als gesundheitliches Thema in der EU-Gesundheitspolitik zu priorisieren, die Mitgliedstaaten darin zu bestärken, nationale Diabetespläne zu entwickeln, eine EU-Diabetesstrategie zu erarbeiten sowie eine Strategie zu entwickeln, wie die Herstellung und der Konsum gesunder Nahrungsmittel angeregt werden können. Um die Bedeutung des gesundheitlichen Problems auf Europäischer Ebene zu betonen, hat die österreichische Regierung während ihrer EU-Präsidentschaft 2006 Diabetes mellitus als eines ihrer zwei wesentlichen Themenfelder im Bereich Gesundheit gewählt.

Trotz dieser vielfältigen Initiativen herrscht unter den Experten Ernüchterung über den Wirkungsgrad bisheriger Maßnahmen: Obwohl ein breites Repertoire an effektiven Maßnahmen für die Prävention und Therapie von Diabetes verfügbar sei, sei bislang noch keine wesentliche Verbesserung der Versorgungssituation erreicht worden.

In den letzten Jahren wurden jedoch erweiterte Kenntnisse über die Krankheitsentstehung und deren Verlauf gewonnen und in Interventionsoptionen umgesetzt, die unter Rückgriff auf eine große Anzahl externer Daten und Evidenzen individuell angepasst werden können (Schwarz/Bergmann 2006). Unter anderem aus diesen Gründen wird dem Diabetes mellitus von Experten eine Vorreiterrolle in der Individualisierung der Medizin zugesprochen. Im Folgenden soll daher beleuchtet werden, inwieweit die – erst mit einem deutlichen Zeitverzug diffundierenden – Maßnahmen wesentliche Beiträge zu einer Abmilderung des durch Diabetes verursachten Gesundheitsproblems leisten können. Eine individualisierte Medizin des Diabetes mellitus soll dazu beitragen,

– die hohe Prävalenz und steigende Inzidenz der Erkrankung zu verringern;

– die hohe Zahl der bereits Erkrankten, aber noch nicht als solche Erkannten, durch eine frühere Diagnosestellung, gezielte Prävention und frühere Therapie zu verringern, wodurch bis zu 50 Prozent der Erkrankungen vermeidbar bzw. verzögerbar sein sollen;

– die Qualität in der Diabetikerversorgung zu steigern und damit den Therapieerfolg zu erhöhen, um akute Komplikationen und Langfristschäden zu verringern;

– die Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen zu erhöhen.

Vor diesem Hintergrund bietet eine Vertiefungsstudie zur individualisierten Medizin am Beispiel Diabetes mellitus folgende Analysemöglichkeiten bzw. -besonderheiten:

– Der Trend zur Individualisierung erstreckt sich bei Diabetes mellitus über weite Teile der medizinischen Wertkette, die anhand dieses Fallbeispiels analysiert werden können. Der Fokus der Analyse liegt hierbei auf den Bereichen Früherkennung, Erstellung individueller Risikoprofile, Prävention, frühe Intervention und individualisierte Therapie. Unterstützende infrastrukturelle Maßnahmen sind weit fortgeschritten.

– Das Fallbeispiel Diabetes bietet die Möglichkeit, unterschiedliche Einflussfaktoren auf die Entstehung und den Verlauf der Krankheit in den Blick zu nehmen, da bei der Pathogenese und dem Verlauf genetische Prädispositionen ebenso wie Faktoren der individuellen Lebensführung, wie Bewegung und Ernährung, eine Rolle spielen (Diamond 2003). Zudem ist dieses Set an verursachenden und verlaufsbestimmenden Faktoren von Individuum zu Individuum unterschiedlich ausgestaltet. Damit erfordert und ermöglicht es das Fallbeispiel Diabetes auch, über die Betrachtung molekularbiologischer Faktoren hinauszugehen.

– Ein breites Set an Interventionsformen kommt zum Einsatz, die teilweise individuell angepasst bzw. kombiniert werden können.

– Ein Wandel von der Versorgung bereits Erkrankter hin zu einer verbesserten Früherkennung, frühzeitigen Intervention und Prävention des Diabetes sind erklärte gesundheitspolitische Ziele. Daher ermöglicht das Fallbeispiel Diabetes auch dahingehende Erkenntnisse, inwieweit eine individualisierte Medizin zu einem Paradigmenwechsel im Gesundheitssystem hin zu Gesundheitsförderung und Prävention beitragen kann.

– Die im Falle von Diabetes schon sehr weitreichende Individualisierung liefert bereits ansatzweise Evidenzen über die Realisierbarkeit und Wirksamkeit der Interventionen und damit Erkenntnisse und Ansatzpunkte für Individualisierungspotenziale in anderen Indikationsgebieten. Bei solchen Analogieschlüssen müssen jedoch die der Diabetesbehandlung inhärenten Besonderheiten berücksichtigt werden.

Nach einer Einführung zu den Grunddaten des Diabetes mellitus werden zunächst Ansätze für eine individuelle Risikobewertung diskutiert. Auf dieser Grundlage können Strategien für eine individualisierte Prävention und parallele Überwachung der identifizierten Risikoparameter entwickelt werden. Die laufende Überwachung ermöglicht eine frühzeitige Diagnosestellung, die möglichst differenziert Auskunft über die individuellen Ursachen und den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung gibt. Dies ermöglicht auf der Ebene von Gruppen oder gar auf der Ebene von Einzelpersonen eine optimale Auswahl von Therapiemöglichkeiten. Hieran anschließend erfolgt eine kontinuierliche Überwachung des Betroffenen, sei es bezüglich des Therapieverlaufs und Krankheitsfortschritts bei chronischen Erkrankungen oder auf ein mög-

liches Wiederauftreten der Erkrankung bei akuten Krankheiten.

In den einzelnen Kapiteln zu diesen Stufen werden jeweils der aktuelle Stand von Wissenschaft und Technik erläutert, Wissenslücken aufgezeigt und Lösungsbeiträge der aktuellen Entwicklungslinien zu zentralen Problemen im Bereich des Diabetes mellitus (insbesondere hohe Prävalenz und steigende Inzidenz, hohe Dunkelziffer und späte Diagnose, Akut- und Folgekomplikationen) diskutiert.

2. Grunddaten zu Diabetes mellitus

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels infolge eines absoluten oder relativen Mangels des Stoffwechselhormons Insulin, das in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) gebildet wird. Der gemeinsame Befund ist die Erhöhung des Blutzuckerspiegels im Blut, die sog. Hyperglykämie. Der manifeste Diabetes ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erforderlich macht – eine Heilung ist nicht möglich. Zudem sind an Diabetes mellitus erkrankte Patientinnen und Patienten permanent durch akut lebensbedrohliche Hyperglykämien und das langfristige Risiko schwerer Folgeschäden durch Schädigung der Blutgefäße (u. a. Arteriosklerose, Erkrankungen der Netzhaut, der Nieren oder des Nervensystems sowie Amputationen von Gliedmaßen) gefährdet (Hofmann 2006). Andererseits ist es mittlerweile aufgrund von Fortschritten in der Medizin möglich, durch einen guteingestellten Stoffwechselhaushalt Komplikationen weitgehend zu vermeiden oder hinauszuzögern und eine vergleichsweise hohe Lebensqualität zu erreichen.

Die frühere Klassifikation des Diabetes mellitus beruhte ausschließlich auf klinischen und therapeutischen Merkmalen. Unterschieden wurden der insulinabhängige Diabetes mellitus („insulin dependent Diabetes mellitus“, IDDM) und der nichtinsulinabhängige Diabetes mellitus („non-insulin-dependent Diabetes mellitus“, NIDDM). Mit einem tieferen Verständnis der Krankheitspathogenese wurde es möglich, diese klinisch-pharmakologische Definition durch eine ätiologisch begründete Klassifizierung zu ersetzen, die den verschiedenen Ursachen und Verlaufsformen eher gerecht wird.

Man unterscheidet heute fünf Haupttypen des Diabetes mellitus:

1. Typ-1-Diabetes (juveniler Diabetes): Diese Form des Diabetes mellitus ist verursacht durch eine Störung der Insulinsekretion durch überwiegend immunologisch vermittelte Zerstörung der pankreatischen Zellen mit in der Folge zumeist absolutem Insulinmangel. Die Auslöser hierfür sind noch nicht abschließend geklärt. Neben genetischen Ursachen können z. B. Virusinfektionen eine Rolle spielen.

2. Typ-2-Diabetes (Altersdiabetes): Es handelt sich hierbei um ein Spektrum zwischen vorwiegender Störung der Insulinwirkung (Insulinresistenz) mit meist relativem Insulinmangel bis zu überwiegendem Insulinmangel mit Insulinresistenz. Die Ursachen dieser Form des Diabetes mellitus sind vielfältig. Es handelt sich um eine typische komplexe Krankheit, zu deren Entstehung zahlreiche Gene, mehrere Umweltfaktoren, darunter insbesondere die Ernährung, aber auch Umweltschadstoffe (Jones et al. 2008) sowie Gen-Umwelt-Interaktionen beitragen. Mehrere verschiedene Kombinationen dieser Faktoren können über verschiedene Krankheitswege zur Ausbildung desselben klinischen Bildes führen (Kaput/Dawson 2007). Gemäß der Definition der WHO sind folgende Faktoren ausschlaggebend: Höheres Alter, Vorliegen eines sog. Metabolischen Syndroms und körperliche Inaktivität. Hinzu treten genetische Faktoren, die aber noch nicht ausreichend bestimmt sind, um auf dieser Basis eine valide Diagnostik durchführen zu können. Es handelt sich um eine Erkrankung, die sich schleichend entwickelt und häufig lange Zeit unentdeckt bleibt. 90 Prozent der Betroffenen erkranken an dieser Form des Diabetes mellitus, die somit aus „Public-Health“-Perspektive das herausragende gesundheitliche Problem darstellt.

3. Sekundäre Diabetesformen: Ursächlich für diese Formen des Diabetes mellitus sind u. a. Erkrankungen des exokrinen Pankreas, der hormonbildenden Organe, medikamentösinduzierte Störungen, genetische Syndrome und weitere seltene autoimmunvermittelte Formen.

4. Gestationsdiabetes: Hierbei handelt es sich um eine erstmals während der Schwangerschaft auftretende bzw. diagnostizierte Glukosetoleranzstörung, die die Erstmanifestation eines Typ-1-, Typ-2-Diabetes oder anderer Diabetestypen einschließt.

5. MODY-Diabetes („maturity onset diabetes of the young“): Während die zuvor erwähnten Diabetestypen (vor allem Typ-2-Diabetes mellitus) multifaktorieller Natur sind, stellen die MODY-Formen monogenetisch vererbbare Formen des Diabetes mellitus dar, die etwa 1 bis 2 Prozent aller Diabetesfälle ausmachen. Bis heute sind sechs Verursachergene für MODY beschrieben worden. Unter ihnen sind die Mutationen in dem Transkriptionsfaktor HNF-4alpha (MODY 1), der Glukokinase (MODY 2), HNF-1alpha/TCF-1 (MODY 3) und HNF-1beta/TCF-2 (MODY 5) die häufigsten. Hinzu kommen zwei seltene Genvarianten (IPF-a und NeuroD-1) und weitere noch unbekannte verursachende Gene. Etwa 10 Prozent aller MODY-Patienten weisen keine identifizierbare genetische Mutation auf (Moore/Florez 2008).

Im Folgenden soll primär auf die am weitesten verbreitete Form des Typ-2-Diabetes mellitus eingegangen werden, da sie aus „Public-Health“-Perspektive das herausragende gesundheitliche Problem darstellt.

3. Risikoermittlung

Um eine Bewertung des individuellen Erkrankungsrisikos für Diabetes durchführen zu können, müssen die relevanten Risikofaktoren, die signifikant mit dem Ausbruch der Erkrankung korrelieren sowie entsprechende Marker, die

sich für ihre Erfassung eignen, bekannt sein. Die Kenntnis des individuellen Erkrankungsrisikos soll es ermöglichen, angemessene Maßnahmen zur Risikoverringerung bzw. zum Risikomanagement zu ergreifen sowie die Motivation zu solchen Maßnahmen durch die individuelle Betroffenheit zu erhöhen.

Aus epidemiologischen Untersuchungen sind mehrere Risikofaktoren bekannt, die mit dem Auftreten von Diabetes mellitus korreliert sind (Kasten). Alter, Körpergewicht, Bauchumfang, Body Mass Index (BMI) und Vorkommen von Diabetes mellitus in der Familie sind am stärksten mit einem Ausbruch der Erkrankung korreliert. Ferner ist bekannt, dass bestimmte Ernährungsmuster und mangelnde körperliche Aktivität das Diabetesrisiko erhöhen. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden weltweit bereits einige Risikoscores zur Identifikation von Hochrisikopersonen für Diabetes mellitus entwickelt, evaluiert und befinden sich teilweise schon im Einsatz. Hierbei erfolgt die Risikobewertung für eine Diabetesprädisposition auf Basis der Faktoren Alter, BMI, Bauchumfang, Körpergewicht, dem Aktivitätsprofil und Ernährungsverhalten der Person. Nach heutigem Wissensstand lässt sich somit im Bereich des Typ-2-Diabetes mellitus schon mit einigen wenigen phänotypischen Risikofaktoren und Biomarkern bereits mit hoher Zuverlässigkeit abschätzen, ob eine Person künftig an Diabetes mellitus erkranken wird oder nicht (Joost 2006; Spranger et al. 2003). Auf die Risikoscores und ihren Einsatz in Präventionsprogrammen wird im folgenden Kapitel eingegangen.

Risikofaktoren für die Erkrankung an Diabetes mellitus

- Alter, Körpergewicht, Bauchumfang, Body Mass Index
- Vorkommen von Diabetes mellitus in der Familie
- Ernährungsmuster, Aktivitätsprofil
- Geburtsgewicht
- Biomarker/Serumparameter: Adiponectin, HDL-Cholesterin, CRP-, HbA_{1c}-Spiegel
- genetische Risikofaktoren

Quelle: Joost 2006

Im Rahmen der „Individualisierung“ wird angestrebt, weitere Marker zu identifizieren, die signifikant mit dem Ausbruch der Erkrankung korrelieren und eine weitergehende Spezifizierung des individuellen Risikos, an Diabetes zu erkranken, ermöglichen, die über die Übertragung der an großen Kollektiven gewonnenen statistischen Korrelationen auf das Individuum hinausgehen. Hierfür kommen vor allem Serumparameter sowie genetische Dispositionen in Betracht (Kasten).

Es ist Gegenstand der aktuellen Forschung, die Aussagekraft der im Serum messbaren Biomarker Adiponectin, HDL-Cholesterin, CRP- und HbA_{1c}-Spiegel im Hinblick auf Spezifität und Sensitivität und klinische Validierung mit dem Ziel zu untersuchen, sie bei Eignung künftig für eine Risikospezifizierung, ggf. auch für Früherkennung und das Ansprechen auf Therapien zumindest in bestimmten Gruppen der Bevölkerung heranziehen zu können (DIfE 2003). Darüber hinaus ist es das Ziel aktueller Forschungsarbeiten, neue, meist Proteom- oder Metabolombiomarker in Serum oder Urin zu identifizieren (Collins et al. 2006). Darüber hinaus wird ausgelotet, inwieweit sich aus der Messung bestimmter Biomarker auch erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen, die mit Diabetes über das Metabolische Syndrom verknüpft sind, ableiten lassen (Matfin 2007; Pradhan et al. 2007).

In Bezug auf genetische Ursachen ist bekannt, dass etwa 1 bis 2 Prozent der insgesamt diagnostizierten Diabeteserkrankungen monogenetisch vererbbare Formen des Diabetes mellitus sind (sogenannte MODY-Formen), die sich somit in ihrer Ätiologie deutlich von den anderen, multifaktoriell bedingten Diabetesformen unterscheiden. Wegen der ähnlichen klinischen Symptome wie Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus wird MODY-Diabetes als solcher nicht immer erkannt, obwohl er durch entsprechende molekulargenetische Verfahren zuverlässig diagnostiziert werden könnte (Neu et al. 2006). Eine differenzialdiagnostische Bestimmung von MODY-Diabetes ist wichtig, da dadurch eine zutreffendere Prognose über den möglichen Krankheitsverlauf möglich wird und zudem die verschiedenen MODY-Formen andere Therapieschemata als Typ-2-Diabetes benötigen (Singh/Pearson 2006). Zudem wird durch die Kenntnis des Vorliegens einer genetischen Ursache für die Diabeteserkrankung die Möglichkeit eröffnet, Familienmitgliedern eine genetische Beratung anzubieten mit der Option, ihren genetischen Status in Bezug auf die relevanten Gene und damit auch ihr Risiko für eine Erkrankung sowie für eine Vererbung an Nachkommen überprüfen zu lassen.

Hingegen sind die genetischen Grundlagen der multifaktoriell bedingten Diabetesformen bislang nur ansatzweise bekannt (Frayling 2007; Joost 2005; Lyssenko et al. 2005; Owen/McCarthy 2007). Insbesondere im Jahr 2007 wurden die Ergebnisse von fünf genomweiten Assoziationsstudien in großen Studienpopulationen und einer Replikationsstudie veröffentlicht, die einen wesentlichen Beitrag zur Identifizierung von Genen und Genvarianten, die mit einem erhöhten Diabetesrisiko korreliert sind, geleistet haben (Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT et al. 2007; Scott et al. 2007; Sladek et al. 2007; Steinthorsdottir et al. 2007; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2007; Zeggini et al. 2007). Darüber hinaus wurde eine Metaanalyse von Daten aus verschiedenen genomweiten Assoziationsstudien durchgeführt, um auf der Basis einer erhöhten Fallzahl auch Genvarianten mit geringerem Einfluss auf das Diabetesrisiko identifizieren zu können (Zeggini et al. 2008). Es sind nun mindestens 19 Genregionen bekannt, die mit einem erhöhten Risiko korreliert sind, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Die Entdeckung von acht dieser Regionen wurde erst 2007 veröffentlicht (Tabelle 14), weitere sechs 2008. Die wesentlichen Erkenntnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen (Frayling 2007; Moore/Florez 2008):

- Bedingt durch die angewendete Methode der SNP-Analyse handelt es sich bei den identifizierten Genregionen nicht notwendigerweise um die ursächlich an der Krankheitsentstehung beteiligten Gene bzw. Genkombinationen, sondern lediglich um genomische Marker, in deren Nähe relevante Gene lokalisiert sind. Zudem ist es wahrscheinlich, dass noch nicht alle relevanten Genregionen gefunden wurden, sodass weiterhin Bedarf besteht, die Suche nach weiteren Genvarianten, die mit dem Auftreten von Diabetes korreliert sind, fortzusetzen, wie dies beispielsweise durch die Metaanalyse von drei genomweiten Assoziationsstudien unlängst angegangen wurde (Zeggini et al. 2008).
- Die identifizierten genomischen Marker tragen bereits jetzt wesentlich zum Erkenntnisgewinn über die Ätiologie von Diabetes bei. Über die bislang identifizierten Marker wurden Hinweise auf mehrere Krankheitswege erhalten, die an der Betazellentwicklung und -funktion beteiligt sind.
- Es besteht noch erheblicher Forschungsbedarf, die nunmehr identifizierten genomischen Marker in Bezug auf ihren Beitrag zum Krankheitsgeschehen hypothesengetrieben näher zu untersuchen. Dies beinhaltet vor allem, die ursächlich beteiligten Gene zu identifizieren, ihre Varianten zu charakterisieren und die jeweilige biologische Funktion sowie ihre Rolle im Diabeteserkrankungsprozess aufzuklären.
- Die relevanten Gen-Umwelt-Interaktionen, insbesondere die Interaktionen zwischen Genotyp und Ernährungsweise sind bislang erst ansatzweise untersucht, könnten aber zu wesentlichen neuen Erkenntnissen führen (Kaput/Dawson 2007; Owen/McCarthy 2007).
- Obwohl die Korrelation der identifizierten Genregionen mit dem Auftreten der Diabeteserkrankung statistisch signifikant ist, ist diese Korrelation so schwach (Odds Ratios 1,1 bis 1,2), dass aus einer prädiktiven Testung auf das Vorliegen einzelner Genvarianten keine klinisch relevante Aussage über das für das jeweilige Individuum bestehende Diabeteserkrankungsrisiko ableitbar sein wird. Dies trifft auch für die Genregion TCF7L2 zu, die bislang einzige Genregion mit einer statistisch stärkeren Korrelation zum Diabetesphänotyp (Odds Ratio 1,37) (Tabelle 14). Ob eine klinisch nutzbare Prädiktion des individuellen Diabeteserkrankungsrisikos auf der Basis von Genanalysen durch die Testung einer Kombination von Genvarianten möglich werden wird, ist zurzeit eine offene Frage, die in entsprechenden retro- und prospektiven Studien geklärt werden müsste.

Tabelle 14

Bekannte Genvarianten, die die Ausbruchswahrscheinlichkeit für Typ-2-Diabetes mellitus erhöhen

bekannte Variante	(nächstgelegenes) Gen	Odds Ratio (Effektgröße)	Jahr der Entdeckung
rs3792267 (SNP43), rs2975760 (SNP44)	CAPN10	1,2	1996
rs1801278 (G972R)	IRS1		1993
rs1801282 (P12A)	PPAR	1,14	2000
rs5215 (E23K)	KCNJ11	1,14	2003
rs7901695, rs7903146	TCF7L2	1,37	2006
rs4430796	TCF2	1,10	2007
rs10010131	WSF1	1,11	2007
rs1111875	HHEX-IDE	1,15	2007
rs13266634	SLC30A8	1,15	2007
rs10946398	CDKAL1	1,14	2007
rs10811661	CDKN2A-2B	1,20	2007
rs4402960	IGF2BP2	1,20	2007
rs8050136	FTO	1,17	2007

Quelle: nach Frayling 2007, S. 660; Joost 2006, S. 67; Stevenson et al. 2006

4. Prävention

Diabetes mellitus eignet sich insbesondere für primär- und sekundärpräventive Maßnahmen, da die Inzidenzraten in den letzten Jahren explosionsartig stiegen, verursachende Faktoren bekannt sind und erhoben werden können, präventive Maßnahmen zur Verfügung stehen und auch entsprechende gesundheitspolitische Prioritäten gesetzt wurden. Daher nehmen die laufenden Bemühungen im Bereich der Primärprävention des Diabetes mellitus eine Vorreiterstellung ein, die auch für andere Krankheitsbilder wegleitend sein könnte.

Mehrere internationale Studien u. a. aus Amerika (Diabetes Primary Prevention Program [DPP]), Finnland (Diabetes Prevention Study [DPS]) und China (Da Quing Diabetes Prevention Study) belegen mit hoher Evidenz, dass die Prävention des Typ-2-Diabetes mellitus erfolgreich durchführbar und zudem kosteneffizient ist, wenn sie eine Lebensstiländerung beinhaltet, auf eine Änderung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten bei Risikopersonen abzielt und gegebenenfalls auch eine frühe medikamentöse Intervention durch Gabe von Antidiabetika, wie z. B. Metformin, Acarbose, Orlistat, Ramipril bzw. Rosiglitazon, umfasst (Chiasson 2007; Diabetes Prevention Program Research Group 2003; Knowler et al. 2002; Lindgren et al. 2007; Wylie-Rosett et al. 2006;). So kann allein eine Umstellung der Ernährungs- und Sportgewohnheiten das Fortschreiten einer bestehenden gestörten Glukosetoleranz und somit den Ausbruch eines Diabetes mellitus verhindern. Die hierfür nötigen Maßnahmen beinhalten eine Gewichtsreduktion von 5 bis 10 Prozent des ursprünglichen Körpergewichts, tägliche Bewegung von 30 Minuten, einen Fettanteil in der Nahrung von unter 30 Prozent mit einem Anteil ungesättigter Fette hieran von maximal 10 Prozent und einem Ballaststoffanteil von 30 g pro Tag. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen ging in der Gruppe der Probanden in einem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren die Zahl der Erkrankungsausbrüche um 47 Prozent zurück (Da-Quing-Studie) bzw. um 58 Prozent innerhalb von drei Jahren (DPS-, DPP-Studie) (Kirk et al. 2004; Pfeiffer 2006; Schwarz 2006b; Tuomilehto et al. 2001; Tabelle 15).

Diese Erkenntnisse lieferten die Basis für nationale Präventionsprogramme, die derzeit in die Wege geleitet werden (Editorial 2007). Innerhalb Europas hat Finnland eine Vorreiterrolle im Bereich der Primär- und Sekundärprävention eingenommen (Gollmer et al. 2005). Das finnische Nationale Diabetesprogramm („Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes [DEHKO 2000 bis 2010]“) begann im Jahr 2000 und läuft bis zum Jahr 2010. Es basiert auf den Erkenntnissen der „Diabetes Prevention Study (DPS)“. Es beinhaltet die drei Säulen Primärprävention, Weiterentwicklung der Diabetikerversorgung und Unterstützung des Selbstmanagements (Finnish Diabetes Association 2006).

Bei der Primärprävention soll zunächst durch breitangelegte Medienkampagnen ein Problembewusstsein in der Bevölkerung geschaffen werden. In einer zweiten Stufe sollen Hochrisikopersonen identifiziert werden. Hierzu wurde in Finnland ein Fragebogen mit dem Namen FINDRISC (FINish Diabetes RIsk SCore) entwickelt, der Parameter erfragt, die signifikant mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert sind und nichtinvasiv vom Patienten selbst erhebbar sind (Lindström/Tuomilehto 2003; Saaristo 2006). Ein Punktwert, den die ausfüllende Person selbst errechnen kann, gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit, mit der sie in den nächsten zehn Jahren einen Diabetes mellitus entwickeln wird. Den auf Basis des Fragebogens identifizierten Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko wird empfohlen, einen Arzt zu kontaktieren. Der Fragebogen kann ohne professionelle Hilfe ausgefüllt werden und steht sowohl im Internet als auch in Apotheken, beim Arztbesuch oder auf speziellen Veranstaltungen zur Verfügung (Gollmer et al. 2005). Im Jahr 2002 wurde der Fragebogen FINDRISC als Screeninginstrument validiert (Schwarz 2006c). Es konnte gezeigt werden, dass die ermittelten Fragebogenscores sehr gut mit einem künftigen Erkrankungsrisiko korrelieren.

Bei den Personen, die aufgrund des ermittelten erhöhten Diabetesrisiko einen Arzt aufsuchen, werden klinisch-chemische Parameter erhoben, um den Verdacht diagnostisch abzuklären. Im Falle eines positiven Befundes wird den Betroffenen anschließend ein Frühpräventionsprogramm angeboten, das aus Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen besteht.

Über diese Kombination aus populationsweiten Aufklärungskampagnen und gezielter Ansprache von Hochrisi-

Tabelle 15

Studien zur Effektivität von präventiven Maßnahmen zur Vermeidung von Typ-2-Diabetes mellitus

Studie	Verringerung der Erkrankungsraten	
	durch Lebensstiländerung	durch Gabe von Metformin
Da Quing Diabetes Prevention Study	*47 %*	–
Diabetes Prevention Study (DPS)	*58 %*	–
Diabetes Primary Prevention Trial (DPP)	*58 %*	*31 %*

Quelle: Schwarz 2006a

kopersonen wurden seit Beginn des Projekts im Jahr 2000 70 000 Risikofragebögen ausgefüllt, hiervon erhielten 9 900 Personen mit einem kritischen Ergebnis eine explizite schriftliche Information zu Diabetes und seinen Folgen. 4 700 Hochrisikopersonen wurden bis dato einer Intervention zugeführt (Saaristo 2006). Trotz dieser positiven Resultate besteht noch Verbesserungspotenzial: Es hat sich gezeigt, dass die dauerhafte Teilnahme an Lebensstilinterventionsprogrammen vor allem bei der Zielgruppe der Männer mit den angebotenen Gruppenprogrammen nicht langfristig erreicht werden konnte. Trotz kleiner Mängel gilt das finnische Projekt derzeit Europaweit als „good practice"-Lösung (Gollmer et al. 2005).

In Deutschland wurde im Oktober 2004 das „Nationale Aktionsforum Diabetes mellitus" (NAFDM) eingerichtet. Es verfolgt das Ziel, Strategien und Programme zur Verbesserung der aktuellen Situation des Diabetes mellitus zu erarbeiten und umzusetzen. Das Nationale Aktionsforum handelt im Auftrag und mit finanzieller Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) und wird durch die Deutsche Diabetes Union (DDU) als Dachverband der nationalen Diabetesorganisationen koordiniert. In diesem Kooperationsverbund befinden sich Vertreter aus allen Schlüsselorganen und -organisationen (Politik, Krankenkassen, Ärzte, Apotheker, medizinische Fachgesellschaften, Ernährungsindustrie, Medien und Stiftungen). Das Aktionsforum verfolgt zwei Hauptziele:

1. in der Öffentlichkeit Verbesserung der Wahrnehmung des Diabetes mellitus als Volkskrankheit und Motivation zu entsprechender Vorsorge;

2. in der Fachwelt Förderung und Koordination der Diabetesprävention, -versorgung und -forschung (Anonym 2004).

Als erster Meilenstein wurde im Mai 2006 der „Leitfaden Prävention Diabetes mellitus Typ-2" veröffentlicht. Er soll ein flächendeckendes Präventionsprogramm für Deutschland einleiten. Dabei wird im Wesentlichen die Vorgehensweise des finnischen Projekts in eine bundesweite Präventionskampagne übernommen, die derzeit anläuft. Als Screeninginstrument kommt eine deutsche Fassung des finnischen FINDRISC-Fragebogens zum Einsatz.

Bei der Umsetzung von Präventivmaßnahmen für Diabetes in Deutschland eröffnen sich derzeit v. a. zwei Problemfelder, die im Folgenden diskutiert werden. Dies sind die Übertragbarkeit und Validität des finnischen Fragebogenansatzes sowie die Nachhaltigkeit von Präventivmaßnahmen.

Der finnische Fragebogen hat sich als valides Instrument erwiesen, um Hochrisikopersonen zu identifizieren. Die einfache Übertragbarkeit der Scores auf die deutsche Bevölkerung wird allerdings kontrovers diskutiert. Eine im Jahr 2005 publizierte Evaluation der Risikoscores an einer deutschen Studienpopulation deckte erheblich geringere Sensitivitäten und Spezifitäten des Fragebogens als Screeninginstrument auf (Rathmann et al. 2005). Man ist nun dabei, den Fragebogen konzeptionell weiterzuentwickeln.

Erste Ergebnisse des finnischen Präventionsprojekts zeigen deutlich positive Resultate hinsichtlich der Senkung der Dunkelziffer. Andererseits hat sich auch gezeigt, dass die Nachhaltigkeit präventiver Empfehlungen schwer durchsetzbar ist. Ferner ist noch ungewiss, ob die Ergebnisse der Studien, die den positiven Effekt von Präventivmaßnahmen belegen, auch in realitäts- und praxistaugliche Instrumente umgesetzt werden können. In den Studien wurden die Patienten sehr intensiv durch die Programme begleitet und von hierfür eingesetztem Personal unterstützt. Das NAFDM plant entsprechend, sog. „Präventionsmanager" zu institutionalisieren, die den Hochrisikopatienten dauerhaft begleiten. Ob dies im weiteren Verlauf der Maßnahmen so beizubehalten ist, ist fraglich (Chaplin 2005).

Die Risikoperson erhält nach Expertenaussage auf Basis der Diagnose in der Regel eine Fülle an Informationen, wie sie ihren Lebensstil künftig zu gestalten hat, ohne dass sie sich tatsächlich betroffen fühlt. Dies stößt nach Meinung von Experten schnell auf Motivationsprobleme seitens der Betroffenen, die die Vielzahl an Einschnitten in die bisherige Lebensweise als massive Einschränkung empfinden und keinen unmittelbaren Effekt hieraus erkennen.

Aufgrund dieser Motivationsprobleme und der hohen Kosten, die hierdurch verursacht werden, wird überlegt, wie das Aufwand-Nutzen-Verhältnis unter knappen Mitteln optimiert werden kann. Eine Lösungsmöglichkeit wird darin gesehen, die individuellen Präventionsempfehlungen zu „personalisieren", d. h. sie dem individuellen Krankheitsrisiko und dem erwarteten Präventionserfolg anzupassen. Die bisherigen Empfehlungen zu Lebensstilinterventionen für Diabetespatienten sind sehr allgemein gehalten. Daher wird an Methoden gearbeitet, wie man zielgruppenspezifischer vorgehen kann.

Im einfachsten Fall hat das finnische Projekt exemplarisch aufgezeigt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der konkreten Ausgestaltung der Programme zu berücksichtigen sind. So ist beispielsweise die Teilnahmequote der Männer an Gruppenprojekten deutlich niedriger als die der Frauen.

Aber auch komplexere Zusammenhänge gewinnen an Bedeutung: Aus den Präventionsstudien ist bekannt, dass Individuen physiologisch unterschiedlich auf Lebensstilinterventionen ansprechen. Die Frage, was den Erfolg der Lebensstilinterventionen – außerhalb der Adhärenz des jeweiligen Betroffenen – zusätzlich beeinflusst, ist noch weitgehend ungeklärt (Weyrich et al. 2007). Allgemein gilt, dass nach Expertenmeinung das Spektrum an präventiven Möglichkeiten analog der Vielfalt der an der Krankheitsentstehung beteiligten Mechanismen ebenso breit ausgelegt sein müsste. Ein Teil der Variabilität im Ansprechverhalten lässt sich vermutlich durch genetische Faktoren erklären. Vereinfacht sind zwei Möglichkeiten denkbar:

1. Kenntnis der unterschiedlichen Krankheitsursachen und -mechanismen sowie Auswahl von hierauf abgestimmten Interventionen;
2. Kenntnis allgemeiner Ursachen, warum bestimmte Interventionen in bestimmten Genotypen eine abweichende Wirkung zeigen und dementsprechende Ausrichtung der Intervention.

Erste Hinweise können bereits aus der DPP-Studie gewonnen werden. Zum Beispiel wurde aufgedeckt, dass die Träger eines Risikoallels im TCF7L2-Gen in der Kontrollgruppe eher einen Diabetes mellitus entwickelten als die Risikoträger in der Interventionsgruppe. Somit scheinen die Maßnahmen für diese Population zur Prävention zu greifen. Auch die Ergebnisse der DPS-Studie lassen auf einige Zusammenhänge zwischen der Ausprägung von bestimmten Allelen und dem erzielbaren Effekt und dessen Nachhaltigkeit durch bestimmte Lebensstilinterventionen (insbesondere Gewichtsreduktion) schließen (Weyrich et al. 2007). Allerdings stehen prospektive, großskalige Studien, die die Zusammenhänge detailliert untersuchen, noch weitgehend aus.

Da Diabetes mellitus eine komplexe Erkrankung mit einer Kaskade an moderierenden Effekten (u. a. Fettleibigkeit, metabolisches Syndrom) ist, können auch Studien zu Genvarianten Anhaltspunkte liefern, die den Nutzen von Änderungen im Lebensstil auf bestimmte Endpunkte untersuchen, die eng mit Diabetes mellitus verwandt sind. Corella/Ordovas (2005) liefern einen Überblick über bekannte genetische Varianten, die den Einfluss von Lebensstilinterventionen auf den Fettstoffwechsel moderieren. Andere Studien belegen die unterschiedliche Wirkung von Lebensstilinterventionen auf die Gewichtsreduktion aufgrund abweichender Genotypen (Moreno-Aliaga et al. 2005). Weitere Erkenntnisse zur Wirkung von genetischen Veranlagungen auf das Ansprechen von Diabetespatienten auf Lebensstilinterventionen soll das Tuebinger Lebensstil Interventions-Programm (TULIP) liefern. Das Ziel der Studie ist es, Langzeitprädiktoren zu entwickeln, die Auskunft darüber geben, welche Patienten von welcher Maßnahme (Sport, Diät und jeweils in unterschiedlichen Ausprägungen frühe medikamentöse Behandlung) am besten profitieren. Die Studie begann im Jahr 2003 und umfasst über 1 000 Probanden aus Deutschland. Es wurde bereits eine genetische Ausprägung gefunden, die den Erfolg einer Lebensstilintervention auf die gewählten Endpunkte – Erhöhung der Insulinsensitivität und Senkung der Leberfette – beeinflusst (Weyrich et al. 2007).

Mit dem Wechselspiel zwischen Genom und der Umweltkomponente Ernährung beschäftigt sich das Forschungsgebiet der Nutrigenomik. Im Rahmen dieser Disziplin werden Assoziationsstudien zwischen Genom, bestimmten Ernährungskomponenten und häufig vorkommenden ernährungs(mit)bedingten, also multifaktoriellen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, aber auch Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, durchgeführt. Das Konzept basiert auf der Erkenntnis, dass Wirkungen von Nährstoffen sehr variabel sein können, und dass diese Variabilität durch eine heterogene genetische Grundlage verursacht ist. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen die Forschungsarbeiten allerdings noch am Anfang, und es sind noch keine detaillierten Zusammenhänge bekannt, die die generellen Empfehlungen einer ausgewogenen Ernährung im Rahmen der Diabetesprävention ablösen könnten (Joost 2005).

Die Möglichkeiten, Lebensstilinterventionen anhand des vorliegenden Genotyps zu personalisieren, befinden sich somit erst am Anfang. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass

1. die Kenntnis der Risikogene, die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind, und das Verständnis ihrer Wirkungsmechanismen noch nicht weit fortgeschritten ist. Insofern ist es auch noch zu früh zu erwarten, dass Präventionsmaßnahmen, die im Wesentlichen auf diesen Erkenntnissen aufbauen, bereits personalisiert werden können.
2. die Forscher vor neuen Anforderungen an die Ausrichtung des Studiendesigns stehen. Insbesondere Variablen zur Erfassung des Lebensstils sind schwer zu kontrollieren.
3. genetisch-epidemiologische Studien, die auf einer genetischen Vorselektion der Studienpopulation basieren, eine höhere Fallzahl an Probanden benötigen, die möglicherweise schwer zu rekrutieren sind. Die bisherigen Erkenntnisse beruhen lediglich auf sehr kleinen Fallzahlen und sind eher als Pilotstudien zu werten (Weyrich et al. 2007).

Ungeachtet der wissenschaftlichen Erkenntnisse ist für die Umsetzung und den Erfolg präventiver Maßnahmen eine entsprechende Akzeptanz und Ausrichtung aller Akteure (Leistungserbringer, Leistungsträger, Unternehmen, Patientenschaft, Behörden) eine wesentliche Voraussetzung (Apitz/Winter 2004). Ein Umdenken der Beteiligten hat nach Expertenmeinung noch nicht ausreichend stattgefunden. Erforderlich wären u. a. die Ausweitung der Zulassung bestimmter Arzneimittel auf einen primärpräventiven Einsatz, die Bereitschaft der Kassen zur Kostenübernahme sowie eine entsprechende Revision der Gebührenordnung der Ärzte (Hollmann 2005). Derzeit ist in Deutschland noch kein Medikament für die Primärprävention des Diabetes mellitus zugelassen (NAFDM 2006).

Wird im Rahmen primärpräventiver Ansätze, wie beim Beispiel Diabetes mellitus, auf die Faktoren Übergewicht und mangelnde Bewegung abgezielt, kann dies Ausstrahlungswirkung auf eine Reihe anderer Erkrankungen mit derzeitig hoher Prävalenz haben (Hanefeld 2006). Hierbei ist auf das Metabolische Syndrom zu verweisen. Das Syndrom ist definiert durch Merkmale wie Fettsucht, Typ-2-Diabetes mellitus, erhöhter Blutdruck, Gicht und häufig Arteriosklerose. Überernährung und Bewegungsmangel sind wesentliche Ursachen dieser Krankheiten. Zudem sind sie an der Entstehung mancher Krebsformen beteiligt. Die kausalen Zusammenhänge sind zwar zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig belegt. Dennoch beinhaltet die Prävention der genannten Krankheiten die Vermeidung von Übergewicht durch falsche Ernährung

und Bewegungsmangel. Somit wird die These aufgestellt, dass fast alle epidemiologisch relevanten chronischen Erkrankungen durch präventive Maßnahmen in gewissem Umfang beeinflussbar seien (Schwartz et al. 2002).

5. Früherkennung – Diagnose

Die Entwicklung erhöhter Blutzuckerwerte erfolgt über verschiedene Stadien: Zunächst treten über einen längeren Zeitraum Abweichungen vom Normalzustand in Form einer gestörten Glukosetoleranz mit erhöhten Proinsulin- und Insulinspiegeln auf, die schließlich in einen erhöhten Blutglukosespiegel münden (Abbildung 2). Somit bewegen sich Patienten über Jahre hinweg auf einem Kontinuum zwischen einem Normalzustand, einer gestörten Glukosetoleranz und einem klinisch manifesten Diabetes mellitus, der durch einen Anstieg des Blutglukosewertes über einen vereinbarten Schwellenwert definiert ist (Gavin et al. 2003). Die der Diagnosestellung zugrundeliegenden Schwellenwerte beruhen auf „Übereinkünften", stellen jedoch keine biologisch begründete Grenzziehung zwischen normal und krankhaft dar (Gericke et al. 2006).

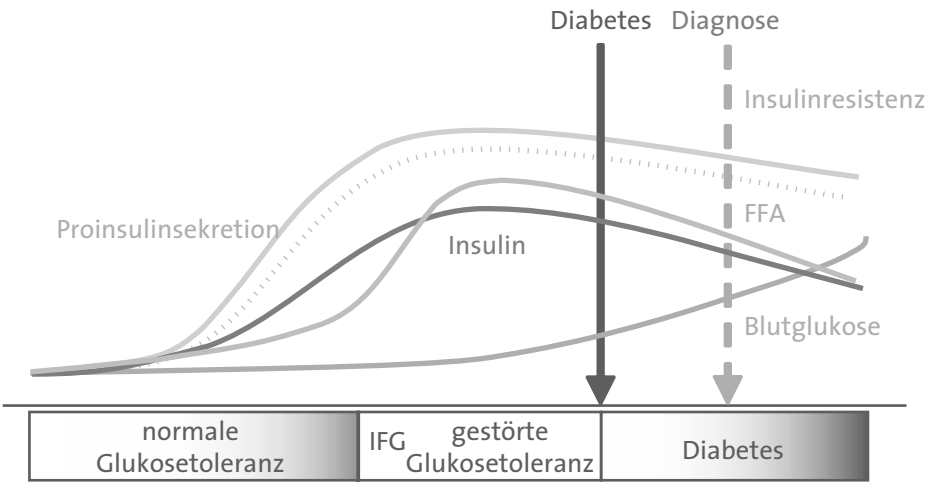
Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird gegenwärtig durch Messung mehrfach erhöhter Blutglukosewerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt. Bei widersprüchlichen Ergebnissen wird die Diagnose zusätzlich mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) abgesichert. Zur Absicherung der Verdachtsdiagnose eines monogenetisch bedingten Typs (MODY) stehen molekulargenetische Verfahren zur Verfügung (Neu et al. 2006).

Bei der Diagnose des Diabetes mellitus sind einige Problembereiche bekannt. So werden beispielsweise in der ärztlichen Praxis häufig unzureichende Messverfahren eingesetzt, indem nur die Nüchternblutglukose gemessen wird und keine Absicherung über einen oralen Glukosetoleranztest erfolgt (Martin/Landgraf 2004). Die mittlerweile mögliche Klassifizierung nach Ätiologie erfolgt häufig noch nicht adäquat. So wird noch zu selten geprüft, ob die seltene Diabetesform des MODY vorliegt. Betroffene Patienten werden dann fälschlicherweise den Diabetesformen Typ 1 oder Typ 2 zugeordnet.

Ein zentrales Problem ist, dass die Krankheit aufgrund ihres schleichenden Verlaufs und der Vielschichtigkeit der auslösenden Faktoren oft über viele Jahre unentdeckt bleibt und die Erstdiagnose häufig erst sehr spät gestellt wird (Martin/Landgraf 2004). Man geht davon aus, dass die Dunkelziffer der an Diabetes mellitus bereits Erkrankten, aber nicht als solche Erkannten sehr hoch ist: Nach internationalen Untersuchungen bleibt die Erkrankung in bis zu 50 Prozent der Fälle über lange Jahre unentdeckt, mit einem oft symptomfreien Intervall mit Hyperglykämien von neun bis 15 Jahren vor der Erstdiagnose. Bei 10 bis 15 Prozent der Bevölkerung liegt ein sog. Prädiabetes vor, der durch eine gestörte Glukosetoleranz gekennzeichnet ist (Hanefeld/Kohler 2004), und das Auftreten klinischer Symptome verlagert sich in immer frühere Lebensabschnitte. Zum Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose weist jeder zweite neudiagnostizierte Diabetiker durch die bereits erfolgte Schädigung der Gefäße schon schwere Begleitkomplikationen auf. Hierzu zählen beispielsweise Schädigungen der Netzhaut, der Nieren, des Nervensystems oder Arteriosklerose (Schwarz et al. 2006). Da der Zeitpunkt des Eingriffs in die Pathophysiologie des Diabetes mellitus wesentlich den weiteren Verlauf der Erkrankung bestimmt, besteht die begründete Erwartung, dass durch ein frühes Eingreifen das Fortschreiten der Krankheit günstig beeinflusst werden kann und die Entstehung von Komplikationen hinausgezögert,

Abbildung 2

Verlauf des Typ-2-Diabetes mellitus



Quelle: Schwarz 2006a

wenn nicht gar vermieden werden kann. Vor diesem Hintergrund werden zwei Ziele verfolgt:

1. die Senkung der Dunkelziffer der bereits durch eine Stoffwechselentgleisung gekennzeichneten, aber klinisch noch symptomfreien Erkrankten durch eine frühzeitigere Diagnosestellung;
2. die Identifizierung, Entwicklung und klinische Anwendung neuer Biomarker, die eine Diagnosestellung bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf ermöglichen, als dies durch eine Messung des Blutzuckerspiegels möglich ist.

Als problematisch für eine frühzeitige Diagnosestellung, die zur Senkung der Dunkelziffer wesentlich beitragen könnte, erweist sich der Tatbestand, dass es schwierig ist, diese noch symptomfreien Menschen überhaupt für eine Diagnose zu erreichen. Eine prinzipielle Möglichkeit hierfür bieten Vorsorgeprogramme, wie das für gesetzlich Versicherte im Jahre 1989 bundesweit eingeführte Früherkennungsprogramm „Check-up 35“ – basierend auf den Regelungen zu Gesundheitsuntersuchungen im 5. Sozialgesetzbuch (§ 25 Absatz 1 SGB V). Das Programm bietet allen Versicherten ab dem 35. Lebensjahr die Möglichkeit, sich alle zwei Jahre beim Hausarzt einer allgemeinen Vorsorgeuntersuchung zu unterziehen, die neben Untersuchungen zu Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen auch einen Blutglukosetest umfasst. Jährlich werden durch diese Maßnahme etwa 16 000 Teilnehmer als Diabetespatienten erstmalig diagnostiziert (Weber et al. 2005). Dennoch ist die Inanspruchnahme dieser Möglichkeit mäßig: Im Jahr 2004 nahmen nur 16,8 Prozent der Berechtigten eine solche Gesundheitsuntersuchung in Anspruch; insgesamt wurden 7,4 Millionen Untersuchungen durchgeführt (Robert-Koch-Institut 2006, S. 133). Eine systematische Analyse von Verfahren zur Steigerung der Teilnahmerate an Krankheitsfrüherkennungsprogrammen kam zu dem Ergebnis, dass prinzipiell eine Vielfalt von Verfahren genutzt werden kann. Dabei ist die Wirksamkeit von Einladungen und Erinnerungshilfen für Nutzer sowie für Erinnerungshilfen und Handlungsaufforderungen für Ärzte durchgängig belegt. Zudem erwiesen sich Verfahren für wiederholte Erinnerungen und telefonische Einladungen als kostenwirksam. Allerdings besteht weiterer Forschungsbedarf im Bereich primärpräventiver Maßnahmen und zu spezifischen Verfahren zur Einbindung von vulnerablen Zielgruppen und Personen, die bislang keine Maßnahmen zur Krankheitsfrüherkennung in Anspruch genommen haben (Walter et al. 2006).

Um einen beginnenden Diabetes bereits in der Phase der gestörten Glukosetoleranz bei noch im Normalbereich befindlichem Blutzuckerspiegel erkennen zu können, sind andere Marker als die Blutglukosekonzentration erforderlich. Neben dem HbA_{1c}-Wert bieten sich Marker, die auf eine Veränderung des Lipoproteinprofils (veränderter HDL- und Triglyceridwert), hinweisen sowie Adiponectin und Proinsulin an (Joost 2006; Spranger et al. 2003). Diese Marker sind zum Teil noch nicht in größeren Populationen untersucht und validiert worden, bzw. ihre exakte Erhebung erweist sich derzeit noch als kompliziert und aufwendig. Zudem ist es Gegenstand der aktuellen Forschung, durch Proteom- und Metabolomanalysen in Serum und Urin neue Biomarker zu identifizieren, die eine frühere Erkennung von Diabetes oder aber auch von Diabeteskomplikationen und -folgeschäden, wie z. B. Gefäß- und Nierenschädigungen, ermöglichen. So wurde beispielsweise in den USA im Rahmen des neugegründeten „Biomarker Consortiums“ ein Antrag des Nationalen Instituts für Diabetes, Verdauungs- und Nierenerkrankungen (NIDDK) mit dem Titel „Diabetes and Pre-Diabetes Biomarkers Project“ für das Jahr 2008 bewilligt. Ziel ist es, neue Biomarker für die frühzeitige, schnelle und valide Aufdeckung neuer Fälle an Diabetes mellitus bereitzustellen.

6. Therapie

Derzeit ist noch keine kurative Diabetestherapie verfügbar. Das Ziel der therapeutischen Ansätze ist daher die Annäherung an die natürliche physiologische Selbstregulation des Glukosehaushalts eines Gesunden, d. h. die möglichst optimale Einstellung des Blutzuckerspiegels zur Vermeidung von Akut- und Folgekomplikationen. Daneben wird angestrebt, eine möglichst hohe Lebensqualität für die Betroffenen zu erzielen (Hofmann 2006).

Innerhalb einer individualisierten Therapie des Diabetes wurden im Wesentlichen zwei Ansatzpunkte identifiziert:

– die Einführung multimodaler Stufentherapiekonzepte, die eine Auswahl der Therapieoption gemäß Krankheitsfortschritt und Ansprechen auf ein gewähltes Therapieschema erlauben. Dies wird mit einer Ausweitung der zur Verfügung stehenden Diagnosemethoden und Therapieoptionen mit zunehmendem Fortschritt der Wissenschaft forciert.

– die Anpassung der Intervention innerhalb des gewählten Therapiekonzepts nach individuellen Parametern.

Der erste Ansatz erfordert das Vorhandensein verschiedener Therapieoptionen, die Existenz von Markern für die differenzierte Diagnose und die Überwachung des Therapieansprechens und -verlaufs sowie von Entscheidungskriterien für die Auswahl der individuell geeigneten Option. In der Behandlung des Diabetes mellitus ist es möglich, aus verschiedenen Therapieoptionen zu wählen und diese verschiedenen Therapiemöglichkeiten nach Krankheitsfortschritt sowie persönlichen Charakteristika des Patienten auszuwählen und zu modifizieren.

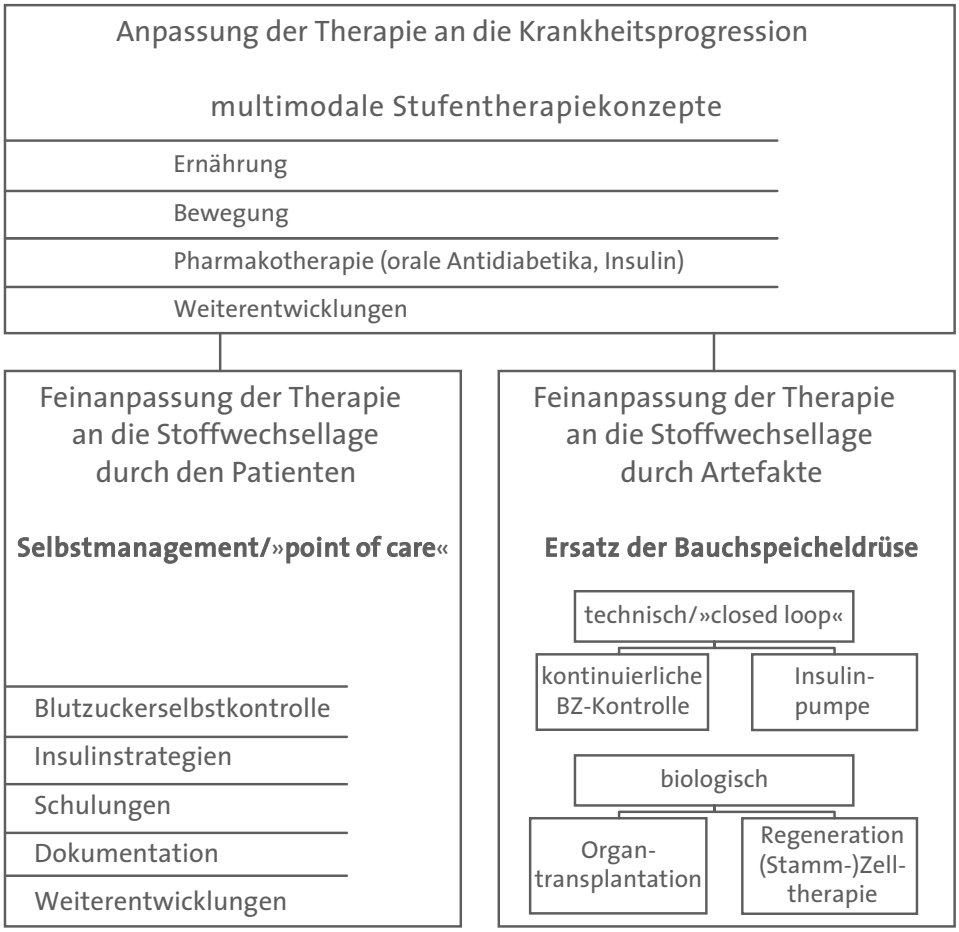
Die Therapie des Diabetes mellitus steht prototypisch für eine individualisierte Medizin und nimmt daher eine Vorreiterrolle ein (Joost 2006). Drei Strategien sind hierbei zu nennen, die im Folgenden diskutiert und in Abbildung 3 dargestellt werden:

– Die Therapie wird nach individuellen Parametern (u. a. Krankheitsprogression) angepasst, was sich in der Implementierung „multimodaler Stufentherapiekonzepte“ äußert, die differenzierte Therapieansätze ermöglichen.

– Es erfolgt eine möglichst genaue Feinanpassung der Therapie an die individuelle Stoffwechsellage des Betroffenen. Dies wird wesentlich durch ein

Abbildung 3

Drei Strategien in der individualisierten Diabetestherapie



Quelle: eigene Darstellung

Selbstmanagement der Krankheit durch den Patienten ermöglicht, wobei der überwiegende Teil der therapeutischen Intervention auf den Patienten übertragen wird.

– Alternativ zum Selbstmanagement erfolgt die Feinanpassung der Therapie durch künstliche oder biologische Artefakte, die die Funktion der geschädigten Bauchspeicheldrüse des Betroffenen ersetzen sollen. Die Regelung des Stoffwechselhaushalts wird hierbei auf technische oder biologische Lösungen übertragen („künstlicher Pankreas“, allogene Organ- bzw. Zelltransplantation, oder therapeutische Unikate aus patienteneigenem Gewebe).

Multimodale Therapiekonzepte

Für die Diabetestherapie stehen sog. „multimodale (Stufen-)Therapiekonzepte“ zur Verfügung (Mehnert 2006b). Hierbei wird für den Betroffenen in Abhängigkeit von den Krankheitsursachen, dem Stadium und dem Ausmaß der Stoffwechselentgleisung sowie den Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen eine optimierte Auswahl aus den vorhandenen Therapiemöglichkeiten getroffen, die zudem auf die individuellen Kontextfaktoren abgestimmt werden können (z. B. Fähigkeit zum Selbstmanagement, soziales Umfeld, Präferenzen des Patienten) und deshalb in hohem Maße „individualisiert“ sind. Die Diabetestherapie wird somit wie kaum eine andere Therapie an die individuellen Charakteristika des Patienten angepasst (Joost 2006).

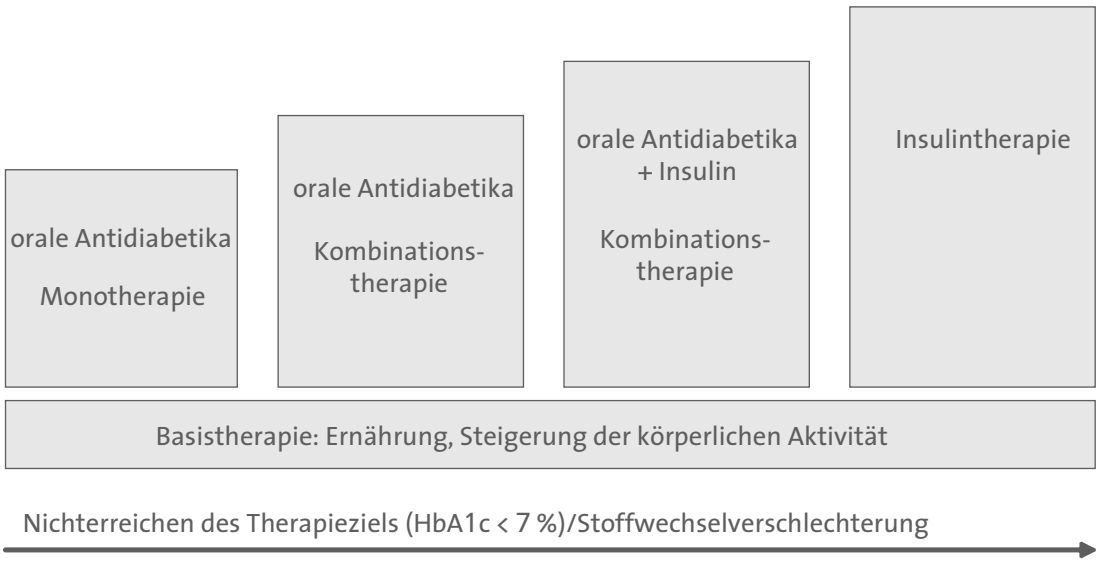
Ein derartiges Stufenkonzept ist in Abbildung 4 exemplarisch für einen adipösen Typ-2-Diabetespatienten dargestellt. Es besteht aus

1. einem Basisprogramm, das eine Umstellung der Ernährung und eine Erhöhung der körperlichen Aktivitäten beinhaltet;

2. einer darauf aufbauenden medikamentösen Strategie, bestehend aus der Verordnung oraler Antidiabetika, der Verabreichung von Insulin oder einer Kombinationstherapie.

Abbildung 4

Stufentherapie für einen adipösen Typ-2-Diabetiker



Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Schumm-Draeger 2006

Aus diesen Möglichkeiten muss ein für den jeweiligen Patienten individuell „maßgeschneidertes“ Gesamtkonzept entwickelt werden, das dem jeweiligen Krankheitsfortschritt gerecht wird. Auch innerhalb der einzelnen Therapiestrategien gibt es nochmals differenzierte, nach dem jeweiligen Erkrankungsstadium und den individuellen Kontextfaktoren abgestufte Ansätze.

Im Rahmen der Basistherapie stellen Ernährungsanpassungen die Therapiemaßnahme erster Wahl dar. Bis zu 90 Prozent aller Typ-2-Diabetiker sind übergewichtig (Techniker Krankenkasse 2003). Da Übergewicht sowohl in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus, als auch bei der Entwicklung möglicher Folgeerkrankungen eine Rolle spielt, gilt die Reduktion des Übergewichts nicht nur im Rahmen der Prävention, sondern auch in der Behandlung des Diabetes mellitus als wichtigste Maßnahme. Entsprechende Ernährungsempfehlungen müssen auf die individuelle Situation der Patienten zugeschnitten sein. Differenzierende Einflussfaktoren sind hierbei Alter, besonderer physiologischer Status (z. B. Schwangere, Sportler), Art der Erkrankung (Typ-1- oder Typ-2-Diabetes), Abstimmung mit einer eventuell erforderlichen Medikamenteneinnahme sowie ethnische und kulturelle Präferenzen (Arnold 2005; Franz et al. 2002). Die bisherigen Empfehlungen im Bereich Ernährung sind sehr allgemein gehalten. In der unzureichenden Individualisierung der Ernährungsempfehlungen sieht man eine Ursache der oft unzureichenden, nicht nachhaltigen Adhärenz von Betroffenen. Laufende Assoziationsstudien zwischen Krankheitsanfälligkeit und -verlauf, bestimmten Ernährungsweisen bzw. -bestandteilen und sowohl konstitutionellen wie auch genotypischen Merkmalen zielen auf eine differenzierte Ausgestaltung der Empfehlungen ab. Allerdings befinden sich die Forschungsarbeiten aufgrund der hohen Komplexität der Zusammenhänge noch in einem rein experimentellen Stadium (Joost 2005; Kaput/Dawson 2007).

Neben der gesunden Ernährung ist die regelmäßige körperliche Bewegung eine wichtige Säule der Diabetestherapie. Durch die Muskelarbeit kann das Körpergewicht des Typ-2-Diabetikers reduziert und die Insulinsensitivität gesteigert werden (Arnold 2005). Die Bewegungsempfehlungen müssen an das Krankheitsstadium angepasst sein und können bereits heute auf Basis von konstitutionellen Merkmalen individualisiert werden. Daher sind vor Einleitung der Maßnahmen bestimmte Parameter zu testen, wie der allgemeine körperliche Zustand, relevante Laborparameter sowie Begleit- und Folgeerkrankungen durch bereits vorliegende Schädigungen der Blutgefäße. Hierdurch lassen sich individuelle Schwellenwerte bzw. Belastungsgrenzen festlegen (Boehncke 2006). Beispielsweise kann bei einem Typ-2-Diabetiker, bei dem bereits Gefäß- oder Nervenerkrankungen vorliegen, eine übermäßige Belastung kontraindiziert sein (Kemmer 2006). Forschungsergebnisse zeigen, dass es je nach Genotyp große individuelle Unterschiede in der Reaktion des Körpers auf unterschiedliche Belastungsreize gibt. Da man sich von einer noch weitergehenden Individualisierung der Bewegungsempfehlungen eine verbesserte Einhaltung vereinbarter Maßnahmen erhofft, wird daran geforscht, durch den Einsatz molekularbiologischer Techniken im Bereich der präventiven und rehabilitativen Bewegungstherapie zukünftig eine bessere individuelle Therapieplanung möglich zu machen (Steinacker/Wolfarth 2002). Ob sich hieraus in der Zukunft tragfähige Lösungen für die Diabetesprävention oder -therapie ergeben und sich die erwarteten Effekte einer verbesserten Therapie und Erhöhung der Adhärenz

einstellen werden, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch ungeklärt.

Wird der definierte Zielwert des HbA_{1c}-Wertes mittels der Basistherapie (Ernährung, körperliche Aktivität) nicht erreicht, ist ein erstes orales Antidiabetikum einzusetzen. Abbildung 3 zeigt, dass auch die Therapie mit oralen Antidiabetika einem Stufenkonzept folgt. Je nach individuellem Zielerreichungsgrad folgen eine Intensivierung der Monotherapie, eine Kombinationstherapie verschiedener oraler Antidiabetika bzw. eine Kombinationstherapie mit Insulin (Schumm-Draeger 2006). Derzeit stehen sechs Medikamentengruppen für die orale Diabetestherapie zur Verfügung, von denen drei die Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse anregen bzw. die Glucoseproduktion in der Leber, die Glucoseaufnahme im Darm und die Glucoseverstoffwechselung im peripheren Gewebe beeinflussen (Kaput/Dawson 2007).

Wenn die Therapie mit oralen Antidiabetika nicht mehr ausreicht, wird eine kombinierte oder alleinige Insulintherapie eingeleitet. Hierfür stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, die sich nach den Kriterien Intensität (komplementäre prandiale Insulintherapie, intensivierte konventionelle Insulintherapie [ICT]), Insulinart (Normalinsulin, Verzögerungsinsulin, Insulinanaloga) und Applikationsform (selbständige Injektion des Insulins, Pumpentherapie bzw. seit Kurzem auch oral inhalierbares Insulin) unterscheiden lassen. Bei etwa 20 Prozent aller Diabetespatienten sind Veränderungen des Lebensstils für eine Kontrolle der Diabetessymptome ausreichend, etwa 50 Prozent benötigen eine Therapie mit oralen Antidiabetika, etwa 11 Prozent eine Kombinationstherapie aus oralen Antidiabetika und Insulin, und etwa 16 Prozent behandeln ihren Diabetes nur mit Insulin (Kaput/Dawson 2007).

Vor Einleitung und vor jedem Wechsel des Therapieschemas werden patientenindividuelle Therapieziele formuliert, welche Zielwerte für klinisch objektivierbare Parameter wie Blutglukose-, Cholesterin- und Triglyceridspiegel, Body Mass Index sowie Blutdruck erreicht werden sollen (Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2001). Es besteht ein grundsätzlicher Konflikt in der Abwägung zwischen einem eher rigiden Therapieschema, das auf eine strikte Einregelung der Zielwerte und die Vermeidung von Komplikationen abzielt, aber eine Einschränkung der unmittelbaren Lebensqualität bedeuten kann, und einem weniger rigiden Therapieschema, das aber die Gefahr birgt, das Risiko von Komplikationen und Spätfolgen nur in geringem Maße zu senken. Hier gilt es insbesondere bei älteren Typ-2-Diabetespatienten, im Dialog eine Abwägung zwischen diesen konfligierenden Zielsetzungen vorzunehmen und entsprechende individuelle Therapieziele zu vereinbaren. Wesentliche Voraussetzung hierfür ist die umfassende Aufklärung des Patienten. Ihm müssen alle Informationen verfügbar gemacht werden, um ihm eine informierte Entscheidung zu ermöglichen.

Pharmakogenetik

Dass Patienten mit Typ-2-Diabetes unterschiedlich auf bestimmte orale Antidiabetika ansprechen können, ist bekannt (Pacanowski et al. 2008). So müssen beispielsweise jedes Jahr etwa 5 bis 7 Prozent der Diabetespatienten, die mit Sulfonylharnstoff behandelt werden, auf Insulin umgestellt werden, weil sie auf die Sulfonylharnstofftherapie nicht ansprechen. Mit der Genregion TCF7L2 wurde in genomweiten Assoziationsstudien jetzt eine Genregion identifiziert, die mit dem unterschiedlichen Ansprechen auf Sulfonylharnstoff korreliert ist. In mehreren Studien wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Genort P12A PPARG und dem Ansprechen auf die Behandlung mit Thiazolidindionen untersucht. Es wurden auch Korrelationen zwischen bestimmten Genotypen und der Kontrolle der Diabetessymptome allein durch Lebensstiländerungen festgestellt.

Hieraus ergeben sich möglicherweise Ansatzpunkte für die pharmakogenetische Forschung, wobei zum jetzigen Zeitpunkt nur darüber spekuliert werden kann, ob diese beobachteten Assoziationen einmal von klinischer Relevanz sein werden. Nach Experteneinschätzungen können die bislang publizierten Assoziationen zwischen Genorten und Varianz im Ansprechen auf bestimmte antidiabetische Wirkstoffe noch nicht dafür genutzt werden, Therapieoptionen an den individuellen Genotyp anzupassen (Moore/Florez 2008; Vella/Camilleri 2008). Hierfür sei es noch erforderlich, genassoziierte Unterschiede im Ansprechen auf bestimmte Therapieoptionen in größeren klinischen Studien zu untersuchen, die sich gegenüber den bislang durchgeführten dadurch auszeichnen sollten, dass in größeren Patientengruppen noch mehr genetische Varianten in einem bestimmten Lokus untersucht werden und zudem klinisch relevante(re) Biomarker als Endpunkte für das Ansprechen auf die jeweilige Therapie verwendet werden (Vella/Camilleri 2008).

Selbstmanagement des Patienten

Ein entscheidender Meilenstein in der Therapie des Diabetes mellitus war die Einführung der Blutzuckerselbstkontrolle (BZSK) in den 1980er Jahren (Bode et al. 2001). Sie gilt als Prototyp einer „point of care"-Diagnostiklösung, wie sie auch in anderen Bereichen einer individualisierten Medizin angestrebt wird (Jain 2006). Sie beinhaltet die Erhebung des aktuellen Blutzuckerwertes aus einer Blutprobe mithilfe eines Teststreifens oder Messgerätes und die anschließende Feinanpassung der zu verabreichenden Insulindosis. Beide Schritte werden durch den Patienten in Eigenregie durchgeführt. Die BZSK war Voraussetzung für eine Emanzipation des Diabetespatienten von starren Therapieschemata und ermöglicht ihm einen selbstbestimmten und flexiblen Umgang mit der Krankheit. Durch diese diagnostischen „point of care"-Lösungen gekoppelt mit Insulinpräparaten mit verschiedenen Charakteristika ist es nunmehr möglich, die Diabetestherapie gemäß den Bedürfnissen und Anforderungen des Alltags des Patienten zu steuern, statt die Lebensführung durch die Befolgung eines starren Therapieschemas bestimmen zu lassen.

Allerdings weichen die Empfehlungen zur Indikation einer regelmäßigen Blutzuckermessung und zur Häufigkeit ihrer Durchführung wesentlich voneinander ab (Arnold 2005). Während die BZSK einen wesentlichen Pfeiler in der Therapie insulinpflichtiger Diabetespatienten dar-

stellt, divergieren die Meinungen, ob sie auch auf noch nichtinsulinpflichtige Diabetiker ausgedehnt werden sollte. In der ROSSO-Studie (Retroelective Study Self-Monitoring of Blood Glucose and Outcome in Patients with Type 2-Diabetes) wurde gezeigt, dass sich durch eine regelmäßige BZSK eine Verbesserung der Stoffwechsellage und damit eine Vermeidung von Folgekomplikationen auch bei nichtinsulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern erzielen lässt. Es wurde eine Senkung der Morbiditätsrate von 10,4 Prozent auf 7,2 Prozent und der Mortalitätsrate von 4,6 Prozent auf 3,7 Prozent erzielt (Martin et al. 2006). Zudem erhoffen Befürworter der Blutzuckerselbstkontrolle außerhalb der Insulinpflichtigkeit, dass hierdurch ein psychologischer Zusatzeffekt erzielt wird, durch den die Mitarbeit und Motivation des Patienten beim Selbstmanagement seiner Krankheit gesteigert wird: Durch die Messung wird der zumeist symptomfreie Patient im täglichen Leben wiederholt mit seiner Krankheit konfrontiert und auf Stoffwechselabweichungen aufmerksam gemacht. Er lernt, sein Verhalten anzupassen und begreift, dass eine entsprechende Anpassung notwendig ist (Kulzer 2006a). Den Argumenten der Kostenreduktion durch die Vermeidung von Folgekomplikationen, die nachgewiesene Verbesserung der HbA_{1c}-Werte und die bewiesene Überlegenheit der BZSK gegenüber der bisher gängigen Harnzuckerselbstkontrolle (HZSK) steht das Argument der „Verschwendung von Ressourcen“ gegenüber (Renner 2006). Evidenz über die tatsächliche Kosteneffizienz liegt noch nicht vor.

Patientenschulung

Bei allen chronischen Krankheiten besteht die Notwendigkeit, Patientinnen und Patienten darin zu befähigen und zu unterstützen, den Umgang mit der Krankheit und ihrer Therapie im täglichen Leben zu erlernen, Krankheit und Therapie bestmöglich in den Alltag zu integrieren und durch die Einhaltung der vereinbarten Maßnahmen akute oder langfristige negative Konsequenzen der Erkrankung zu vermeiden. Im Falle des Diabetes sind zudem noch spezielle Schulungsmaßnahmen als Voraussetzung dafür erforderlich, den maßgeblichen Teil der medizinischen Intervention auf den Patienten zu übertragen. In kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Schulungsprogramme einen positiven Einfluss auf das Wissen der Patienten, ihre Adhärenz und den Behandlungserfolg haben (Buhk/Lotz-Rambaldi 2001, Norris et al. 2001). Die Befähigung zum Selbstmanagement ist somit zu einem wesentlichen Behandlungsziel geworden (Weber et al. 2005). Aufgrund der frühen Erkenntnis der Relevanz von Schulungsangeboten nahm die Diabetologie bei der Entwicklung der Patientenedukation in Deutschland eine Vorreiterrolle ein (Kulzer 2006b). Schulungsmaßnahmen sind mittlerweile in der Behandlung des Diabetes mellitus als evidenzbasierter integraler Bestandteil der Diabetestherapie anerkannt.

Weiterentwicklungsbedarf

Die multimodalen Therapiekonzepte lassen Spielräume für die jeweils anzustrebenden Therapieziele. Diese Spielräume können im Sinne einer individuell abgestimmten Zielsetzung genutzt werden. Allerdings belegen Studien, dass Ärzte und Patienten durchaus divergierende Zielvorstellungen und Präferenzen haben: Der Arzt hat die Optimierung der Therapie im Hinblick auf die Lebenserwartung des Patienten als vorrangiges Ziel, während bei den Patienten überwiegend die Lebensqualität im Mittelpunkt steht (Lippmann-Grob 2006). Im Sinne eines „shared decision-making“ besteht die Herausforderung darin, in einem Verständigungsprozess den Ausgleich der divergierenden Zielvorstellungen zwischen Arzt und Patient zu erreichen. Hierbei müssen Ärzte nach eigenen Aussagen erst noch lernen, sich „in den Kopf des Patienten“ zu versetzen und nicht primär medizinisch definierte Ziele zu verfolgen.

In welchem Ausmaß Therapieentscheidungen und -handlungen auf den Patienten übertragen werden können, ist dabei individuell auf Basis der Fähigkeiten und Risiken des Betroffenen zu entscheiden (Schmieder 2006). Die mit diesem Vorgehen verbundenen Schwierigkeiten werden am Beispiel Diabetes mellitus evident: Patienten können mit der Eigentherapie überfordert oder aus anderen Gründen nicht fähig sein, diese Aufgabe zu übernehmen. Dies trifft vor allem auf ältere multimorbide und häufig polypharmazierte sowie sozial schwächer gestellte Patienten zu. Therapiefehler, auch in Form einer mangelnden Therapietreue, sind häufig die Folge. Im Hinblick auf die Fähigkeit, Therapieempfehlungen und -vorschriften tatsächlich umzusetzen, wurden deutliche Unterschiede im erfolgreichen Umgang mit der Diabeteserkrankung in Abhängigkeit vom Bildungsniveau der Betroffenen festgestellt. Auf die Frage, wie gut sie die Behandlung im Alltag umsetzen können, antwortete fast die Hälfte der befragten Patientinnen und Patienten mit Abitur, dass sie dazu sehr gut in der Lage seien, während von den Befragten mit niedrigerem Ausbildungsniveau nur ein Drittel (Mittlere Reife) respektive ein Viertel (Volks- oder Hauptschulabschluss) zustimmte (Lampert et al. 2005).

Sozialer Status und soziales Umfeld der Betroffenen sind somit bedeutende Determinanten für das Selbstmanagement. Ihre Berücksichtigung wäre im Rahmen der Therapieplanung nicht nur im Hinblick auf die Ergebnisqualität geboten, sondern würde auch dem Idealbild einer individualisierten Medizin entsprechen. Von Experten wurde konstatiert, dass die Ermittlung des psychosozialen Umfelds und der Motivationslage des Patienten noch unzureichend erfolgt. Ihrer Ansicht nach liegt der Grund darin, dass die hierfür im Vergütungsrahmen vorgesehene Zeit nicht dem tatsächlichen, höheren Aufwand entspräche (Martin/Landgraf 2004). Hier müssen nach Auffassung von Experten vor allem die Leistungserbringer vermehrt in die Verantwortung genommen werden, denen die Aufgabe obliegt, die Patienten zu einem Selbstmanagement ihrer Erkrankung zu befähigen. Eine erfolgreiche Behandlung des Diabetes mellitus zeichnet sich dadurch aus, dass die Betroffenen durch gute Schulung und Betreuung in die Lage versetzt werden, ihre Therapie weitgehend selbst in die Hand zu nehmen (Weber et al. 2005).

Ersatz der Bauchspeicheldrüse

Zurzeit werden vielfältige Forschungsarbeiten durchgeführt, die zum Ziel haben, die etablierten Therapieverfah-

ren des Diabetes mellitus in dreierlei Hinsicht zu verbessern:

– Die Lebensqualität der Betroffenen soll gesteigert werden, indem sie von regelmäßigen Blutzuckermessungen und Insulininjektionen befreit werden, sofern diese als Belastung empfunden werden.

– Angesichts der hohen Inzidenzen von Folgeschäden wird angestrebt, eine dauerhaft bessere Regulierung des Blutzuckerspiegels zu erzielen, als durch Selbstmanagement derzeit erreicht wird.

– Das dritte Ziel ist die Bereitstellung einer Therapieoption für Patienten, die kein effektives Selbstmanagement leisten können, wie z. B. Kinder, Demenzkranke und sog. Problempatienten, d. h. Patienten, die an einer Hypoglykämiewahrnehmungs- und -gegenregulationsstörung leiden.

Aktuelle Forschungsarbeiten zielen daher darauf ab, die Bauchspeicheldrüse durch technische Artefakte oder biologische Lösungen wie Organ- oder Zellersatz bzw. -regeneration zu substituieren. Damit zeichnet sich ein zusätzlicher Trend ab: die Verlagerung der Kompetenz und Verantwortung zur Blutzuckerregulierung vom Patienten auf technische (künstliche Betazellen/„closed loop“) oder biologische Lösungen (Organtransplantation, Zell- und regenerative Therapien).

Diese Optionen müssen sowohl eine engmaschige und zuverlässige Messung des aktuellen Blutzuckerspiegels als auch die bedarfsgerechte Freisetzung von Insulin in Abhängigkeit vom gemessenen Blutglukosespiegel leisten.

Künstliche Betazelle („closed loop“)

Unter „closed loop“-Technologie versteht man die Nachbildung der Bauchspeicheldrüse durch technische Geräte. Zu diesem Zweck werden Insulinsensoren zur Messung des Blutzuckerspiegels und Insulinpumpen zur Abgabe der benötigten Insulinmenge aus einem Reservoir über einen bestimmten Algorithmus miteinander verknüpft, um ein geschlossenes Mess- und Regulationssystem zu bilden. Das Ziel ist die automatische Einstellung normnaher Glukoseprofile. Die Systeme befinden sich derzeit allerdings noch in der Phase der Entwicklung.

Die erste Komponente für ein geschlossenes Mess- und Regulationssystem stellt die kontinuierliche Blutzuckerkontrolle dar. Hierbei wird der Glukosespiegel kontinuierlich über einen Sensor gemessen. Es wurden verschiedene Methoden entwickelt, um den Blutzuckerspiegel des Patienten zu erfassen (u. a. subkutan, transkutan, intravenös, nichtinvasiv) (Hovorka 2006). Die Messung im subkutanen Unterhautfettgewebe ist derzeitiger Standard. Der Messort ist leicht zugänglich und in der Regel in ausreichender Menge vorhanden. Für sich genommen könnte ihr Einsatz bereits zu einer Annäherung an das Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung führen: Es wurde bewiesen, dass die Anzahl der täglich durchgeführten Blutzuckerkontrollen und der erzielte HBA_{1c}-Wert direkt miteinander korrelieren. Allerdings weichen die in subkutaner Gewebeflüssigkeit gemessenen Glukosekonzentrationen zum Teil erheblich von den Plasmaglukosewerten ab. Experten diskutieren Ungenauigkeiten in den Ergebnissen von bis zu 40 Prozent vom tatsächlichen Blutglukosewert (Staib 2006). Somit kann nach dem derzeitigen Stand der Technik kein prospektiver Einsatz der kontinuierlichen Blutzuckerkontrollgeräte zur Therapiegestaltung empfohlen werden.

Die zweite Komponente eines geschlossenen Mess- und Regelsystems stellt die Insulinpumpe dar. Sie wurde als Alternative zur Selbstinjektion von Insulin als Sonderform der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) eingeführt und befindet sich bereits im Einsatz. Die automatische kontinuierliche Insulinzufuhr ersetzt hierbei die regelmäßigen Insulininjektionen durch den Patienten. In einer Metaanalyse wurden Studien zum Einsatz der Insulinpumpe im Vergleich zu mehrfachen täglichen Insulininjektionen im Hinblick auf ihre klinische und Kosten-Nutzen-Effektivität ausgewertet. Die Unterschiede zwischen beiden Optionen scheinen gering zu sein: Mit der Pumpentherapie werden gleich gute, in einer Studie auch leicht verbesserte HbA_{1c}-Werte bei Typ-1-Diabetikern erzielt, was jedoch mit leicht erhöhten Kosten verbunden ist (Colquitt et al. 2004). Systematische Reviews, für welche Patientenkollektive der Einsatz der Pumpe indiziert ist, existieren jedoch noch nicht. Derzeit erfolgt eine einzelfallbezogene Abwägung je nach Patientencharakteristika, wie Alter, Fähigkeit zum Selbstmanagement und Krankheitsverlauf.

Der tatsächlichen Realisierung der „closed loop“-Systeme stehen derzeit noch einige technische Hürden im Weg. Neben der zuvor geschilderten unzureichenden Messgenauigkeit der Sensoren besteht das Problem, dass sich die Blut- und Gewebeglukosewerte einander nur zeitlich verzögert angleichen. Weiterhin muss bei der Abgabe des Insulins eine zusätzliche Verzögerungszeit bis zum Wirkmaximum der freigesetzten Insulindosis einkalkuliert werden. Die Herausforderung liegt daher in der Entwicklung geeigneter Algorithmen, die die benötigte Insulinmenge nicht nur auf der Basis der Messwerte, sondern auch unter Berücksichtigung von Trends kalkulieren. Dies bedingt zusätzlich den Einbau einer „feed forward“-Option innerhalb des Regelalgorithmus, in deren Rahmen geplante Mahlzeiten und körperliche Aktivitäten gesondert berücksichtigt werden müssen. Diese Probleme müssen gelöst werden, bevor der Durchbruch in der Realisierung einer künstlichen Betazelle gelingt (Freckmann 2006; Steil/Saad 2006).

Organ- und Zellersatz

Um die gestörte Glukosehomöostase bestmöglich der natürlichen Stoffwechsellage anzupassen, werden seit einigen Jahren weitere Interventionsansätze verfolgt. Zu nennen sind:

– Transplantation der Bauchspeicheldrüse;

– Transplantation von Inselzellen;

– Züchtung von Betazellen aus embryonalen Stammzellen;

– Züchtung von Betazellen aus adulten Stamm- und Progenitorzellen;

– Transdifferenzierung von Leber- und Dünndarmzellen zu Betazellen;

– Vermehrung bzw. Regeneration von vorhandenen Betazellen.

Diese Optionen beinhalten Zellen, die natürlicherweise zur physiologischen Blutzuckerregulierung befähigt sind. Dadurch wird das Hauptproblem der „closed loop"-Technologie umgangen. In den eigentlichen Gegenstandsbereich dieser Studie fallen lediglich diejenigen Ansätze, die auf patienteneigenen (autologen) Zellen beruhen.

Der Stand der Technik und die jeweiligen Vor- und Nachteile lassen sich anhand der Kriterien technologische Machbarkeit, Verfügbarkeit der benötigten Organe oder Zellen und Erfordernis einer lebenslangen begleitenden Immunsuppression, erörtern. Ob die Verfügbarkeit begrenzt und zudem eine Immunsuppression erforderlich ist, hängt von der Art der eingesetzten Zellen ab. Diese können von einem fremden Spender (sog. allogene Zellen) oder aber vom Betroffenen selbst (sog. autologe Zellen) stammen.

Tabelle 16

Übersicht über den Status quo sowie Vor- und Nachteile von Organ- und Zellersatztherapien

Ansatz	**technologische Machbarkeit**	**Verfügbarkeit**	**Einsatz von Immunsuppressiva**
allogene Transplantation der Bauchspeicheldrüse	bislang weltweit bereits 21 000 Transplantationen durchgeführt; 1-Jahres-Insulinunabhängigkeit in 85 % der Fälle	limitiert durch die Anzahl verfügbarer Spenderorgane	lebenslang begleitend erforderlich
allogene Transplantation von Inselzellen	Im Zeitraum von 1990 bis 2004 wurden weltweit 851 Patienten einer Inselzelltransplantation unterzogen. 1-Jahres-Insulinunabhängigkeit in 42 % der Fälle; 1-Jahres-Überleben der Zellen in 82 % der Fälle; dabei gradueller Betazellfunktionsverlusts über die Zeit	limitiert durch die Anzahl verfügbarer Spenderzellen	lebenslang begleitend erforderlich
Züchtung von Betazellen aus humanen embryonalen Stammzellen (ES)	allogen im tierexperimentellen Stadium; autolog bislang nicht gelungen	potenziell unbegrenzt	allogene ES ja; autologe ES nein
Generierung von Betazellen aus adulten Stamm- und Progenitorzellen	im experimentellen Stadium	allogen limitiert durch die Anzahl verfügbarer Spender; autolog limitiert durch Vorhandensein funktions-fähiger Zellen	allogen ja; autolog nein
Transdifferenzierung von Leber- und Dünndarmzellen in Betazellen	Grundlagenforschung	allogen limitiert durch die Anzahl verfügbarer Spender; autolog limitiert durch Vorhandensein funktionsfähiger Zellen	allogen ja; autolog nein
Vermehrung/Regeneration von vorhandenen Betazellen	Grundlagenforschung	begrenzt auf noch funktionsfähige autologe Zellen	nein

Quelle: eigene Zusammenstellung, Daten aus Bretzel et al. 2006

Der Zugang zu einer ausreichenden Anzahl an Spenderorganen bzw. -zellen ist ein wesentlicher limitierender Faktor in der Behandlung der Betroffenen, aber auch auf körpereigene Zellen kann nicht in unbegrenztem Ausmaß zurückgegriffen werden, da sie durch die Krankheit bereits geschädigt sein können. Verkapselungen allogener transplantierter Zellen eröffnen die Möglichkeit, die induzierte Immunantwort so zu verringern, dass ggf. keine Immunsuppression erforderlich wird. Tabelle 16 enthält eine Übersicht über die Ansätze und ihre Bewertung hinsichtlich der genannten Kriterien.

Wie in der Tabelle dargestellt, befinden sich derzeit erst die Transplantation ganzer Organe oder von Betazellen fremder Spender in der klinischen Anwendung, alle anderen befinden sich im (tier)experimentellen Stadium (Porat/Dor 2007; Ricordi/Edlund 2008).

7. Monitoring

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erfordert. Daher ist die Überwachung des Krankheitsfortschritts und des Therapieerfolgs ein essenzieller und integraler Bestandteil der Therapie. Das Ziel ist es, bei Fortschreiten der Erkrankung das Therapiekonzept individuell neu anzupassen, z. B. durch Übergang auf eine weitere Stufe des mulitmodalen Therapiekonzepts. Zudem sollen Folgeerkrankungen und Komplikationen vermieden, zumindest aber frühzeitig erkannt und durch entsprechend frühzeitig eingeleitete Interventionen behandelt und in ihrem weiteren Fortschreiten verlangsamt werden. Damit unterscheidet sich die Überwachung bei einer chronischen Krankheit wie Diabetes aber insofern von einem Monitoring bei akuten Krankheiten, bei denen vor allem das Auftreten von Krankheitsrezidiven möglichst frühzeitig festgestellt werden muss (z. B. bei Herzinfarkt, Krebserkrankungen).

Um eine gute Blutzuckereinstellung zu erzielen, ist man bei der Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus dazu übergegangen, Patiententagebücher führen zu lassen und diese in regelmäßigen Abständen im Rahmen von Arzt-Patienten-Gesprächen auszuwerten. Dieses Vorgehen hat zu einer Flut an Daten geführt, deren sachgerechte Auswertung in der Praxis kaum handhabbar ist.

Deshalb werden zunehmend IT-basierte technologische Hilfen eingesetzt, bei denen die vom Patienten erhobenen Blutzuckerwerte im Testgerät gespeichert und beim Arztbesuch (z. B. per Infrarotschnittstelle) auf den Rechner des Arztes übertragen werden können. Durch entsprechende Software werden die Messwerte grafisch dargestellt und Auffälligkeiten im Zeitprofil optisch hervorgehoben. Diese technische Unterstützung trägt dazu bei, dass die Patiententagebücher tatsächlich für die Verlaufskontrolle und Optimierung der Therapie genutzt werden.

Weiterentwicklungen sind der Telemedizin bzw. dem Telemonitoring zuzuordnen, die sich für das Monitoring von Diabetespatienten derzeit zumeist im Stadium der Erprobung in Pilotanwendungen und -versuchen befinden. Gegenüber den zuvor erwähnten Patientenaufzeichnungen zielen sie auf eine häufigere und zeitnähere Übermittlung der Patientendaten an medizinisches Fachpersonal ab, wo sie ausgewertet und für eine Überwachung der Stoffwechsellage und eventuell erforderliche Interventionen genutzt werden, um so einen Beitrag zum Management dieser chronischen Erkrankung zu leisten. Die implementierten Anwendungen unterscheiden sich (García-Lizana/Sarría-Santamera 2007)

- in den verwendeten Technologien für die Datenerfassung, die Datenübermittlung und für Informationen (z. B. Telefon, Internet/E-Mail, Fax, PC, Videokonferenz);
- in der Art der erhobenen und übermittelten Daten und der Häufigkeit ihrer Erhebung und Übermittlung, der Art und Anzahl der angebotenen medizinischen Dienstleistungen (reine Datenübermittlung und -aufbereitung, medizinische Beratung, Notruf- und Notfallservice, Informations- und Schulungsangebote);
- in der Art und Anzahl des eingebundenen medizinischen Fachpersonals,
- der organisatorischen und konzeptionellen Einbindung (z. B. Bestandteil eines umfassenden Disease-Management-Programms);
- sowie in den Zielsetzungen der Maßnahme (z. B. Verbesserung der Einstellung der Stoffwechsellage der Patienten, rasche Hilfestellung bei medizinischen Notfällen, Bereitstellung qualitativ hochwertiger medizinischer Versorgungsleistungen auch in ländlichen bzw. strukturschwachen Regionen).

Wenn auch die verschiedenen Studien aufgrund dieser Heterogenität schwierig zu vergleichen sind, so zeigt eine Metaanalyse (Jaana/Paré 2007), dass in der Regel – ggf. nach Überwindung von Anfangsschwierigkeiten in der Handhabung – kaum technische Probleme auftreten, eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung der Diabetespatienten zu verzeichnen ist, die Akzeptanz bei Patienten und ärztlichem Personal gut ist und auch positive Effekte bei Patienten-Empowerment und Kenntnisstand in Bezug auf das Krankheitsmanagement zu verzeichnen sind. Gleichwohl wird die Fülle der übermittelten Patientendaten teilweise unvollständig genutzt, was wesentlich auf den damit verbundenen hohen Zeit- und Arbeitsaufwand zurückzuführen ist (Ladyzynski/Wójcicki 2007). Sowohl bei den positiven als auch den negativen Wirkungen ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Höhe dieser Effekte aus folgenden Gründen kaum zu bewerten ist: Meist werden keine Kontrollgruppenstudien durchgeführt. Außerdem dürften die an den Pilotvorhaben teilnehmenden Patientinnen und Patienten und das ärztliche Personal eine eher überdurchschnittlich informierte, motivierte und den Vorhabenszielen gegenüber sehr aufgeschlossene Auswahl darstellen. Auch fehlen noch Daten über die Langzeiteffekte solcher Maßnahmen, da entsprechende Pilotvorhaben meist nur über einen begrenzten Zeitraum von wenigen Monaten bis Jahren durchgeführt bzw. evaluiert werden. In gleicher Weise ist die Datenlage zur Kosteneffizienz, insbesondere im Vergleich zu nichttelemedizinischen vergleichbaren Interventionen, noch nicht ausreichend (Jaana/Paré 2007). Erste Ergebnisse

weisen jedoch darauf hin, dass eine dauerhafte, intensive Überwachung und Betreuung über lange Zeiträume, wie sie beispielsweise im Rahmen des Disease-Management-Programms DIADEM für Typ-2-Diabetiker geleistet werden, aus folgenden Gründen wohl nicht sinnvoll sind: Die medizinisch gewünschte gute Blutzuckerspiegeleinstellung, die Versorgungsqualität sowie das Patienten-Empowerment können auch mit geringerem bzw. kurzzeitigerem Aufwand erreicht werden. Als nichterwünschte Effekte treten „Ermüdungserscheinungen" und Ineffizienzen auf. Stattdessen erscheint ein mehrstufiges Betreuungskonzept mit einem langfristigen Basisangebot und einerintensivierten Betreuung in bestimmten Krankheitsphasen mit erhöhtem Unterstützungsbedarf, wie z. B. Erstdiagnose, Schwangerschaft, Insulinersteinstellung, wünschenswert (Fallböhmer 2006, S. 85).

8. Infrastrukturelle Maßnahmen

Im Zuge einer zunehmenden individualisierten Medizin wachsen die Quantität und Qualität von Daten über Krankheitsursachen, Diagnoseparameter, Marker, Therapiestrategien, Therapieerfolge an, die für klinische Entscheidungen herangezogen werden sollen. Diese zunehmende Komplexität erfordert unterstützende und infrastrukturelle Anpassungen der Versorgungssysteme. So wurden beispielsweise zur Bewertung des individuell vorliegenden Diabetes- und Komplikationsrisikos sowie zur Ermittlung eines individuell optimierten Therapieplans verschiedene Risikomodelle entwickelt, die in Form von Risikorechnern allgemein zur Verfügung gestellt werden (z. B. Framingham Risk Model, PROCAM-Rechner, Sheffield-Tabellen, SCORE-Score, UKPDS Risk Engine). Als Datenbasis werden die Ergebnisse aus verschiedenen Studien herangezogen, die mit dem Ziel durchgeführt wurden, die Zusammenhänge zwischen bestimmten Variablen und dem Auftreten bestimmter Ereignisse wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufzuklären. Die Studien unterscheiden sich in den berücksichtigten Endpunkten, der Anzahl und Struktur der Studienteilnehmer, ihrer Aussagekraft und den zugrundeliegenden Definitionen. Beispielsweise verfolgte die amerikanische Framingham-Studie die Zielsetzung, anhand von 5 000 Probanden über die Ursachen und Risiken der koronaren Herzkrankheit und Arteriosklerose Auskunft zu geben. Die PROCAM-Studie ist die größte Europäische Untersuchung zur Erforschung des Herzinfarkts. Sie legt den Schwerpunkt auf Männer mittleren Alters. Eine erklärende Variable hierbei stellt das Vorhandensein eines Diabetes mellitus dar. Somit können die Studien dazu herangezogen werden, das Risiko eines Diabetespatienten, an eben dieser Folgekomplikation zu erkranken, zu kalkulieren. Allerdings ist die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Resultate zwischen Studien aus methodischen Gründen begrenzt. Zudem bilden die Risikoberechnungen immer nur einen Teilausschnitt der vielfältigen Risiken ab, mit denen ein Diabetespatient konfrontiert ist. Deshalb können die Risikoberechnungen mitunter zu widersprüchlichen prognostischen Einschätzungen und Aussagen führen, wie eine vergleichende Analyse belegt (Hense et al. 2003). Neue Systeme, wie der Mellibase®-Risikorechner der Roche Diagnostics GmbH, scheinen der Forderung nach Vergleichbarkeit und Vereinheitlichung entgegengekommen zu sein: Der Mellibase®-Rechner integriert Erkenntnisse aus 80 bereits existierenden Studien (u. a. UKPDS, DCCT), um ein gesamtheitliches Bild über alle möglichen künftig zu erwartenden Zustände (Herzinfarkt, Schlaganfall, Fußamputation, Nierenversagen sowie Erblindung), das für alle Bevölkerungsgruppen zutrifft, zu generieren (http://www.accu-chek.de). Für den Nutzer entsprechender Risikorechner und der von ihnen generierten Informationen ist im Einzelnen nicht nachvollziehbar – und soll es, der Intention eines der Entlastung dienenden Entscheidungsunterstützungssystems entsprechend, ja auch gar nicht sein –, welche Datenbasis in die Systeme eingegangen sind und welche Algorithmen zur Kalkulation von Risiken angewendet werden. Um jedoch eine fehlerhafte Anwendung der Risikorechner, eine unzutreffende Interpretation der Ergebnisse und falsche Therapieentscheidungen zu vermeiden, ist es von großer Wichtigkeit, Qualitätskriterien der evidenzbasierten Medizin an die zugrundeliegende Datenbasis anzulegen, eine Aktualisierung der Datenbasis in kurzen Intervallen vorzunehmen, Qualitätskriterien für die angewendeten Algorithmen anzuwenden und auch eine umfassende und regelmäßige Schulung der Anwender im Umgang mit den Systemen und in der Interpretation der Ergebnisse vorzusehen.

Weiterhin ist zu erwarten, dass sich die Qualität der Daten ändern wird. Eine individualisierte Medizin strebt an, dass eine Vielzahl an Faktoren Berücksichtigung findet, die das individuelle Set an Einflussfaktoren und die Variabilität in den Betroffenen widerspiegeln. So sind neben klassischen Vitalfunktionen auch Genprofile und vermehrt Umwelt- und soziale Faktoren einzubeziehen, deren Berücksichtigung sich in multimodalen Therapiekonzepten und einer Feinanpassung der Therapie niederschlägt. Die hieraus resultierende Komplexität kann in der klinischen Praxis nur bewältigt und für eine verbesserte Versorgung genutzt werden, wenn die Erkenntnisse durch translationale Forschung klinisch validiert und für den behandelnden Arzt als praktikable Entscheidungshilfen, z. B. in Form von Leitlinien und Expertensystemen, bereitgestellt werden.

Im Jahr 2002 sind die ersten Leitlinien für den Typ-2-Diabetes mellitus erstellt worden. Es handelte sich dabei um die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2, zwei wissenschaftliche Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft e.V. und erste national abgestimmte Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Sie sind seitdem kontinuierlich erweitert und angepasst worden.

Eine individualisierte Medizin birgt das Potenzial, auf allen Stufen der medizinischen Leistungserbringung anzusetzen. Dies impliziert eine kontinuierliche friktionsfreie Versorgungskette, was eine vertikale Koordination und Integration der Akteure und Maßnahmen im Zeitverlauf (vor und nach Manifestation einer Erkrankung) erforderlich macht. Ein adäquates Versorgungsmodell im Rahmen einer individualisierten Medizin muss alle Stufen der

Leistungserbringung umfassen. Mit dem Ziel der Behebung des Problems von Über-, Unter- und Fehlversorgung etablieren sich derzeit für verschiedene Krankheitsbilder integrierte Versorgungskonzepte und Disease-Management-Programme. Die Intention dieser Versorgungsformen ist zwar nicht deckungsgleich mit der einer individualisierten Medizin. Es handelt sich hierbei dennoch um eine Organisationsform der Versorgung, die mit den Erfordernissen einer individualisierten Medizin kompatibel ist und günstige Rahmenbedingungen für eine an individuellen Kontextfaktoren orientierte Medizin bereitstellen könnte.

Mit dem Anspruch, die Diabetikerversorgung zu verbessern, wurden bereits seit 1997 in sog. Strukturverträgen Vereinbarungen zum inhaltlichen und organisatorischen Ablauf der Versorgung eines Diabetespatienten getroffen. Sie sind eine frühe Form vernetzter Versorgungsstrukturen und wurden 2002 von den flächendeckend eingeführten Disease-Management-Programmen für Diabetes mellitus abgelöst. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden vom Bundesversicherungsamt 3 500 Disease-Management-Programme für den Typ-2-Diabetes mellitus akkreditiert, an denen etwa 25 Prozent aller bekannten Typ-2-Diabetiker teilnehmen (Weber et al. 2005). Das Ziel ist die Behandlung gemäß evidenzbasierter Behandlungsempfehlungen, eine gezielte Koordination der Leistungserbringung im Hinblick auf die sektorenübergreifende Versorgung des Diabetikers, eine Strukturierung der Abläufe und eine aktive Einbindung des Patienten durch Aufklärungs- und Schulungsmaßnahmen. Im Einzelnen beinhaltet ein Disease-Management die in Tabelle 17 erfassten Komponenten.

Eine erste Auswertung bisheriger Programme ergibt, dass die Patienten nach eigenen Aussagen von einer verbesserten Betreuung und Behandlung durch ihren Arzt profitieren und der objektiv messbare Zielerreichungsgrad vereinbarter Therapieziele, wie die Erreichung normnaher HbA_{1c}-Werte, steigt (van Lente 2006; Weber et al. 2005).

Das NAFDM (Nationales Aktionsforum Diabetes mellitus) plant im Rahmen ihres Präventionsprojekts sog. Präventionsmanager zu institutionalisieren, die den Patienten begleiten und für die Gewährleistung einer kontinuierlichen Intervention verantwortlich sind.

Eine mehrere Stufen der medizinischen Leistungserbringung übergreifende individualisierte Medizin würde auch ein entsprechendes Datenmanagement zur Integration vieler heterogener Daten über den jeweiligen Patienten voraussetzen. Im Falle des Diabetes wurden entsprechende Bemühungen schon früh eingeleitet: Bereits 1988 haben Diabetologen aus verschiedenen Europäischen Ländern im Rahmen des „Eurodiabeta-Projekts“ Empfehlungen und Instrumente entwickelt, die die Diabetikerversorgung flächendeckend verbessern und zu einer strukturierten Diabetikerbetreuung führen sollten. Eines dieser Instrumente war die sog. „Care Card“, die in der Folgezeit zum heutigen Instrument des „Gesundheitspasses Diabetes“ weiterentwickelt wurde. Ihre erste Auflage erschien im Rahmen des Jahreskongresses der Deutschen Diabetes-Gesellschaft im Jahre 1994 mit zunächst 25 000 Exemplaren. Der Pass dient der Dokumentation von Untersuchungen und gestellten Diagnosen und ermöglicht hierdurch die verbesserte Kommunikation und Kooperation zwischen Patient und Arzt bzw. unter den Ärzten (Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2006).

Tabelle 17

Komponenten des Disease Management

Dimension	**Komponenten**
medizinische Dimension	evidenzbasierte Leitlinie individuelle Patientenbehandlungspläne wissenschaftlich begründete Patientenleitlinien Einschreibekriterien Patientenschulungen
ökonomische Dimension	Kosten-Nutzen-Analysen
Infrastruktur	Datenbanken Patienten-/Ärzte-Informationssysteme Fortbildung der Ärzte Disease-Management-Zirkel Organisationsmanagement
Kunden	Anreizsysteme für Patienten Anreizsysteme für Ärzte
Evaluierung	Evaluierungskonzept

Quelle: Lauterbach 2001

9. Fazit

Mit dem Diabetes mellitus wurde eine chronische Erkrankung gewählt, bei der eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren die Entstehung dieser Stoffwechselkrankheit, ihren Verlauf sowie die Schwere und Häufigkeit von Komplikationen und Spätfolgen beeinflusst. Er repräsentiert somit einen Krankheitstyp, für den von einer Individualisierung der Medizin wesentliche Beiträge im Hinblick auf die Milderung der damit verbundenen „Public-Health"-Probleme erwartet werden. Dies trifft u. a. auch auf multifaktorielle Volkskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebserkrankungen zu. Bei allen diesen Krankheiten ist es Gegenstand der aktuellen Forschung, Biomarker zu identifizieren und entsprechende Diagnose- und Monitoringverfahren zu entwickeln, die, ähnlich wie für das Beispiel Diabetes mellitus dargestellt, eine Individualisierung ermöglichen sollen.

Das Beispiel des Diabetes mellitus zeigt aber auch, dass es nicht notwendigerweise und in jedem Fall neuartiger Biomarker und Diagnoseverfahren bedarf. Vielmehr kann die Sensitivität, Spezifität und Einfachheit der Anwendung etablierter Verfahren für eine Ermittlung von Risikopersonen und Diagnosestellung ggf. bereits ausreichen, doch wurden ihre Potenziale bislang nicht ausgeschöpft. Optimierungsbedarf besteht vielmehr im Hinblick darauf, ob, durch welche Maßnahmen und unter welchen Rahmenbedingungen die relevanten Zielgruppen überhaupt im erforderlichen Maße für eine Risikospezifizierung erreicht werden wollen bzw. können, und welche Handlungsmöglichkeiten sich anschließen. Wenn die nachfolgenden Maßnahmen, die für die Prävention verschiedener Krankheiten empfohlen werden, weitgehend auf eine „gesunde Lebensführung" hinauslaufen, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob in diesen Fällen eine krankheitsspezifische und möglicherweise kostenintensive Risikospezifizierung tatsächlich sinnvoll ist.

Für Diabetes sind die an das stetige Fortschreiten der Krankheit und das Vorliegen individueller Risikofaktoren angepassten Therapieoptionen (multimodale Stufenmodelle) bereits weiter als für andere Krankheiten entwickelt. Deren Implementierung macht die (institutionenübergreifende) Sammlung und Integration krankheits- und therapiebezogener Patientendaten erforderlich, die mit evidenzbasierter medizinischer Information verknüpft werden müssen. Neben Datenschutzerfordernissen stellt dies besondere Anforderungen an die Qualifikation des ärztlichen Personals sowie an die Qualität und Evidenzbasierung entsprechender Unterstützungssysteme (z. B. „Risikorechner" im Falle des Diabetes). In Bezug auf die Qualifikation des ärztlichen Personals erfordert eine individualisierte Medizin zudem hohe fachliche und kommunikative Kompetenzen mit dem Umgang probabilistischer, prädiktiver Informationen und dem partnerschaftlichen Einbezug der Patienten bei der Festlegung von Therapiezielen und -optionen.

V. Arzneimitteltherapie von Kindern und älteren Menschen

Bestimmte Gruppen der Bevölkerung sind in der biomedizinischen Forschung systematisch untererforscht. Dies trägt dazu bei, dass sie in Bezug auf die Gesundheitsversorgung von Ungleichheit betroffen sein können. Hierzu zählen beispielsweise ethnische Minderheiten und Migrantinnen und Migranten (Razum 2006), Frauen (Babitsch 2006), alte Menschen (von dem Knesebeck/Schäfer 2006) und Kinder (Lampert/Richter 2006). Vor diesem Hintergrund stellt es eine Herausforderung für die biomedizinische Forschung und das öffentliche Gesundheitswesen dar, zum einen die Wissensbasis über das Krankheitsgeschehen in diesen Gruppen zu erweitern, zum anderen die Prävention und Versorgung im Hinblick auf die spezifischen Bedürfnisse gerade dieser Gruppen zu optimieren. Im Folgenden wird daher der Frage nachgegangen, welche Beiträge eine individualisierte Medizin im Sinne einer Ausrichtung auf die besonderen Charakteristika und Bedürfnisse bestimmter Patientengruppen zu dieser „Public-Health"-Herausforderung leistet bzw. leisten könnte. Diese Analyse wird am Beispiel der Arzneimitteltherapie von Kindern und älteren Menschen vorgenommen. Dabei liegt der Fokus auf schweren Arzneimittelnebenwirkungen, da sie ein erhebliches „Public-Health"-Problem darstellen.

1. Ursachen, Kategorien und Mechanismen

Es ist gut belegt, dass sich Menschen in ihrer Reaktion auf bestimmte Arzneimittel unterscheiden. Die Variationen beziehen sich auf die Wirksamkeit der Medikamente, die für eine Wirkung erforderliche Dosis sowie die Wahrscheinlichkeit und die Schwere des Auftretens von Nebenwirkungen. Diese Reaktionen können von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Umwelteinflüssen, vom Allgemein- und Stoffwechselzustand, von der Häufigkeit und Art von Begleiterkrankungen sowie von genetischen Faktoren abhängen. Es ist eine Herausforderung für die biomedizinische Forschung, die Mechanismen aufzuklären, die dieser individuellen Variabilität zugrundeliegen (Roden et al. 2006). Auf dieser Basis könnten dann Maßnahmen und Strategien entwickelt werden, um die Arzneimitteltherapie im Hinblick auf die Auswahl und geeignete Kombination von Medikamenten sowie die Dosis zu optimieren, um die Wirksamkeit zu optimieren und gleichzeitig schwere Arzneimittelnebenwirkungen zu vermeiden.

Wenn auch der Mechanismus der meisten Arzneimittelnebenwirkungen nicht im Detail bekannt ist, so ergeben sich doch prinzipiell folgende mögliche Interaktionen, die zu Nebenwirkungen führen können (Mallet et al. 2007):

- Interaktionen zwischen verschiedenen Medikamenten;
- Interaktionen zwischen Medikament und pflanzlichen Arzneimittelpräparaten;
- Interaktionen zwischen Medikament und zugrundeliegender Krankheit;
- Interaktionen zwischen Medikament und Lebensmittelbestandteilen;
- Interaktionen zwischen Medikament und Alkohol;

– Interaktionen zwischen Medikament und Ernährungszustand;

– Interaktionen zwischen Medikament und genetisch bedingten Faktoren.

Außerdem kann man die o. g. Interaktionen in drei Kategorien einteilen (Mallet et al. 2007):

– Häufige und bekannte Interaktionen: Diese Interaktionen treten häufig bei Medikamenten mit einem schmalen therapeutischen Index auf (z. B. Digoxin, Phenytoin oder Warfarin). In diese Kategorie fallen auch Wechselwirkungen, die die CYP450-Isoenzyme involvieren. Arzneimittelwechselwirkungen in dieser Kategorie sind in der Regel gut bekannt, Labortests sind schnell verfügbar und die Interaktionen werden von allen kommerziellen Softwaresystemen zur Detektion von Arzneimittelwechselwirkungen angezeigt.

– Komplexe Interaktionen: Mit komplexen Interaktionen muss man bei Patienten rechnen, bei denen mehr als vier Krankheiten behandelt bzw. die mit mehr als acht Medikamenten therapiert werden. Während man für jede einzelne Krankheit ein geeignetes Medikament auswählen kann, steigt durch die Vielzahl der Kombinationsmöglichkeiten die Wahrscheinlichkeit, dass unerwünschte Wechselwirkungen zwischen Medikamenten bzw. zwischen Medikament und Krankheit auftreten.

– Kaskadeninteraktionen: Wird eine Arzneimittelnebenwirkung irrtümlicherweise als ein behandlungsbedürftiges Krankheitssymptom missinterpretiert und durch die Verschreibung eines weiteren Medikaments behandelt, kann es zu kaskadenartigen Interaktionen mit den ebenfalls verschriebenen Medikamenten kommen.

Bei einigen Fällen von Arzneimittelnebenwirkungen beruht der Mechanismus der Nebenwirkung auf der pharmakologischen Wirkung des Medikaments (z. B. Nebenwirkung Blutung bei Antikoagulanzien). In vielen Fällen besteht aber kein direkter Zusammenhang zwischen pharmakologischer Wirkung und Nebenwirkung. Wenn jedoch kein Mechanismus bekannt ist, von dem man Interaktionen ableiten könnte, ist nicht nur die Aufklärung des Mechanismus erschwert, sondern auch die systematisch Suche nach und das Erkennen von möglichen Wechselwirkungen.

Während die o. g. Ausführungen für Arzneimittelwirkungen generell gelten, sind bei Kindern und älteren Menschen noch folgende Besonderheiten zu berücksichtigen: In beiden Gruppen überlagern sich interindividuelle Variabilität und altersabhängige Veränderung der Reaktion auf Arzneimittelwirkstoffe. In Bezug auf die altersabhängigen Veränderungen zeichnen sich sowohl Kinder als auch Ältere im Durchschnitt durch eine geringere Stoffwechselleistung aus. Bei Kindern tragen hierzu insbesondere die noch nicht abgeschlossenen Reifungs- und Entwicklungsprozesse von medikamentenmetabolisierenden Enzymen bei. Diese Prozesse verlaufen für die jeweiligen Enzym- und Organsysteme unterschiedlich schnell (Pelkonen 2007).

Bei alten Menschen liegen in Bezug auf die Arzneimitteltherapie und das Erkennen und Vermeiden von Arzneimittelneben- und wechselwirkungen besonders komplexe Verhältnisse vor, aus folgenden Gründen (Beard 2007; Pelkonen 2007):

– Sehr heterogene Gruppe, da die interindividuelle Variabilität signifikant mit dem Alter zunimmt. Innerhalb dieser Gruppe ist ein sehr breites Spektrum von sehr gutem Gesundheitszustand bis zur Gebrechlichkeit zu beobachten;

– Begrenzte Stoffwechselreserven;

– Größere Schwierigkeiten, Homöostase aufrecht zu erhalten bzw. zu erreichen;

– Weniger leistungsfähiges Immunsystem;

– Erhöhte pharmakodynamische Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Medikamenten;

– Altersbedingte Störungen der Leber- und Nierenfunktionen, die für die Verstoffwechselung von Medikamenten wichtig ist und damit zu einer veränderten Pharmakokinetik führt;

– Mehrere Komorbiditäten, dadurch bedingt Einnahme zahlreicher Medikamente;

– Adhärenz: Neben denjenigen Faktoren, die auch in anderen Altersgruppen die Therapietreue (Compliance, Adhärenz) gegenüber den verordneten Medikamenten beeinträchtigen (z. B. Vermeidung von bzw. Angst vor Nebenwirkungen, Unverträglichkeit, fehlende bzw. nicht wahrnehmbare Wirksamkeit, fehlende bzw. uneindeutige Einnahmeanweisungen, subjektive Einschätzung von Bedarf und Wirksamkeit, symptomlose Erkrankungen), kommen bei älteren Menschen als zusätzliche Faktoren eine Einschränkung in der Sehfähigkeit und in den kognitiven Fähigkeiten bis hin zur Demenz erschwerend hinzu (Bührlen 2003);

– Schwierigkeiten bei der Nutzung des Gesundheitssystems, bedingt durch physiologische und kognitive Einschränkungen (z. B. Beeinträchtigung der Ausübung autonomer Entscheidungen, der informierten Zustimmung, Vereinbaren und Wahrnehmen von Terminen, Compliance mit verordneten Therapien);

– Gesellschaftliche Wertvorstellungen und Entscheidungsfindung in der Medizin: Hierbei spielen Kosten-Nutzen-Erwägungen, Opportunitätskosten und Prioritätensetzung eine Rolle. Darüber hinaus ist eine mögliche Diskriminierung von alten Menschen bei der Verordnung von Arzneimitteln durch ärztliches Personal nicht auszuschließen;

– Unzureichende Evidenzbasierung der Wissensbasis: Alte Menschen sind in klinischen Studien unterrepräsentiert, sodass kaum empirische Daten über ihre veränderten Stoffwechselleistungen sowie über polypharmazierte und multimorbide Personen vorliegen. Zwar werden ältere Menschen in steigendem Maße in klinische Studien eingeschlossen und auch bei den Zulassungsverfahren für neue Medikamente stärker berück-

sichtigt (Beard 2007). Dennoch besteht hier weiterhin Verbesserungsbedarf.

Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen steigt mit der Zahl der eingenommenen Medikamente. Deshalb sind ältere Menschen, auf die die o. g. Kriterien zutreffen, in besonderem Maße einem erhöhten Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen und -nebenwirkungen ausgesetzt. Für die behandelnden Ärzte ist es jedoch gerade bei älteren Menschen oft schwierig, Arzneimittelwechsel- und -nebenwirkungen zu erkennen: Oft ist nicht bekannt, welche Medikamente ihre alten Patienten tatsächlich einnehmen. Hierzu tragen zum einen unvollständige Krankenunterlagen bei, die insbesondere bei der Behandlung durch mehrere Fachärzte lückenhaft sein können, aber auch Abweichungen vom verordneten Therapieschema. Darüber hinaus zeigen sich Arzneimittelnebenwirkungen und -wechselwirkungen häufig mit unspezifischen Symptomen, die nicht direkt auf eine zugrundeliegende Arzneimittelwechselwirkung schließen lassen.

2. Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen

Das erhöhte Risiko älterer Menschen Arzneimittelnebenwirkungen zu erleiden, ist ein Gesundheitsproblem erheblichen Ausmaßes, dessen Größe jedoch nicht genau bekannt ist. Bei der Abschätzung der Größenordnung des Gesundheitsproblems gibt es zwei methodische Ansätze: Zum einen können die potenziellen, zum anderen die tatsächlichen Arzneimittelwechsel- und Nebenwirkungen ermittelt werden. Der erste Ansatz führt tendenziell zu einer Überschätzung, der zweite tendenziell zu einer Unterschätzung des Problems. Studien, die potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen erfassen, ermitteln, dass innerhalb der Gruppe der untersuchten älteren Personen 15 bis 40 Prozent mindestens eine potenziell klinisch signifikante Wechselwirkung aufweisen. Untersucht man tatsächliche Arzneimittelwechselwirkungen, so liegen die Häufigkeiten erwartungsgemäß geringer und zwar in der Größenordnung von etwa 6 bis 20 Prozent der untersuchten älteren Menschen. Dabei zeigt sich, dass die Zahl der Medikament-Krankheit-Wechselwirkungen etwa um den Faktor 2 bis 3-mal häufiger auftritt als tatsächliche Medikamentenwechselwirkungen. Über die Häufigkeit von tatsächlichen Wechselwirkungen von Medikamenten mit Lebensmitteln, Alkohol und pflanzlichen Arzneimitteln liegen keine Daten vor (Mallet et al. 2007). Um die Informationsbasis über die Größenordnung des Problems zu verbessern, besteht Verbesserungsbedarf in folgenden Bereichen (Mallet et al. 2007):

- einheitliche Definition von Arzneimittelwechselwirkungen;
- Zuweisung von klinischer Bedeutung zu einzelnen Wechselwirkungen;
- Verwendung einheitlicher Methoden zur Detektion solcher Wechselwirkungen;
- Anpassung der Datenbanken, die Arzneimittelwechselwirkungen aufspüren, auf die spezifischen Verhältnisse bei alten Patienten;
- Verknüpfung von Arzneimittelverordnungen mit dem Auftreten klinisch relevanter Nebenwirkungen.

3. Verringerung des Risikos

Im Folgenden wird auf Ansatzpunkte eingegangen, die auf die Verringerung des Risikos für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei älteren Menschen und Kindern abzielen. Hierzu gehören:

- organisatorische Einbettung;
- informationstechnische Ansätze;
- Darreichungsformen von Medikamenten;
- Pharmakogenetik, Analyse genetischer Einflussfaktoren auf den Medikamentenstoffwechsel.

3.1 Organisatorische Einbettung

Für den Kliniker, der für die Möglichkeit des Auftretens von Arzneimittelwechsel- und Nebenwirkungen sensibilisiert ist, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Detektion und für das Management dieser Fälle zur Verfügung. Potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen können durch speziell darauf abzielende Befragung der Patientinnen und Patienten ermittelt werden. Darüber hinaus können Ärzte durch Lehrbücher, Software (s. u.) und Websites unterstützt werden. Für das Management identifizierter Arzneimittelnebenwirkungen stehen prinzipiell folgende Maßnahmen zur Verfügung (Mallet et al. 2007):

- Absetzen des problematischen Medikaments bzw. Verringerung der Dosis oder der Häufigkeit der Verabreichung;
- Ersatz des problematischen Medikaments durch ein anderes mit ähnlicher Wirksamkeit, aber geringerem Interaktionspotenzial;
- Überwachung der Arzneimittelkonzentrationen auf eine Weise, die der wahrscheinlichen Pharmakokinetik entspricht;
- nach Möglichkeit Verringerung der insgesamt verordneten Medikamente;
- Beibehaltung und Überwachung eines als optimal ermittelten Medikamentenprofils über einen ausreichend langen Zeitraum, der es ermöglicht, einen Gleichgewichtszustand zu erreichen;
- umfassende Dokumentation der Arzneimittelwechselwirkungen und der ergriffenen Maßnahmen sowie deren Kommunikation an die anderen Fachkräfte und Personen, die mit der Betreuung des Patienten befasst sind.

Die besten Effekte lassen sich erzielen, wenn die Prävention und das Management von Arzneimittelwechselwirkungen nicht nur durch das behandelnde ärztliche Personal praktiziert wird, sondern ein interdisziplinäres Team

umfasst, das aus dem behandelnden ärztlichen Personal, dem Pflegepersonal und dem Apotheker besteht. Dabei ist eine umfassende Kommunikation zwischen diesen Funktionsträgern erfolgskritisch.

3.2 Software zur Detektierung von Arzneimittelwechselwirkungen

Ein Großteil der klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen fällt in die Kategorie der häufigen und bekannten Wechselwirkungen. Da diese in Datenbanken erfasst sind und auch durch entsprechende kommerziell verfügbare Softwareprodukte detektiert werden können, wäre ein konsequenter Einsatz entsprechender Softwareprodukte ein wesentlicher Beitrag zur Verringerung des arzneimittelbedingten Gesundheitsrisikos für ältere Menschen und Kinder.

Kommerzielle Softwareprodukte, die potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen detektieren können, greifen in der Regel auf einschlägige Datenbanken zurück, die von den Anbietern First Databank, Medispan von Wolters Kluyver Health und Lexicomp von Zerna verfügbar sind und die häufig aktualisiert werden. Man unterscheidet Informationssysteme, die in Krankenhäusern installiert sind, von Software, die auf Laptops oder „Personal Digital Assistants“ installiert ist und vor allen Dingen bei niedergelassenen Ärzten zum Einsatz kommt. Allerdings gibt es große Unterschiede in der Qualität und klinischen Anwendbarkeit der Produkte, wobei ein Nachteil der für die mobile Anwendung konzipierten Produkte in ihrer seltenen Aktualisierung liegt (Gaikwad et al. 2007).

Die größte Wirkung wird von Systemen erreicht, die zum Zeitpunkt der elektronischen Arzneimittelverordnung proaktiv nach möglichen Interaktionen suchen. Bei diesen Systemen erscheinen ggf. Warnhinweise, ehe die Verordnung abgeschlossen wird, sodass direkt Veränderungen an der Verordnung vorgenommen werden können. Diese Systeme müssen, um den größten Effekt zu erzielen, lückenlos und dauerhaft angewendet werden. Ein weiterer Schlüsselfaktor für den erfolgreichen Einsatz ist ein sorgfältiges Design des Systems im Hinblick auf die Anforderung, nur klinisch valide Warnhinweise zu zeigen, die zudem von wissensbasierten Empfehlungen für Verordnungsalternativen begleitet werden. Die Erfahrung zeigt, dass andernfalls die Warnhinweise in der Praxis ignoriert werden (Gaikwad et al. 2007). Darüber hinaus ist eine regelmäßige Aktualisierung der Datenbanken von großer Bedeutung. Kritisch ist anzumerken, dass keines der kommerziell verfügbaren Systeme spezifisch auf die Verwendung für alte Patienten und Kinder zugeschnitten ist. Verbesserungen in den zuvor angeführten Punkten sind noch erforderlich, um das Potenzial dieser Systeme voll auszuschöpfen (Mallet et al. 2007).

3.3 Spezifische Darreichungsformen von Medikamenten

Arzneimittelnebenwirkungen können auch darauf beruhen, dass die Medikamente nicht der Verordnung entsprechend eingenommen werden. Verschiedene Ansätze zielen darauf ab, die Adhärenz zu verbessern, indem die Darreichungsform der Medikamente auf die Bedürfnisse von alten Menschen bzw. Kindern spezifisch angepasst wird. Bei der Maßschneiderung der Darreichungsformen sind die folgenden Faktoren einzubeziehen und zu berücksichtigen (Breitkreutz/Boos 2007):

– Pharmakokinetik: Bei alten Menschen wird die Verstoffwechselung von Pharmawirkstoffen stark durch Komorbidität, Polypharmazie und reduzierte Organfunktionen bestimmt, bei Kindern durch die noch nicht ausgereiften Verstoffwechselungssysteme.

– Handhabbarkeit des Medikaments: Das Schlucken fester Medikamente (übliche Kapseln und Tabletten) ist für viele Kinder und alte Menschen schwierig. Daher sind Pulver oder Flüssigkeiten vorzuziehen. Sehr wichtig ist auch die Lesbarkeit und Verständlichkeit der den Medikamenten beigegebenen Informationen.

– Geschmack: Eine wesentliche Herausforderung bei Flüssigkeiten stellt der Geschmack dar, da die Geschmacksempfindungen ebenfalls altersabhängig und interindividuell variieren.

3.4 Pharmakogenetik

Das Forschungsfeld der Pharmakogenetik zielt explizit auf die Analyse der genetischen Faktoren ab, die zur interindividuellen Variabilität in Bezug auf Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen beitragen. Es gehört zum Kernbereich einer individualisierten Medizin und ist in verschiedenen TA-Studien schon intensiv untersucht worden (Synopse in TAB 2005; The Royal Society 2005). Die Erkenntnisse der Pharmakogenetik haben bislang nur in wenigen Fällen Eingang in die klinische Praxis gefunden (De Leon et al. 2006; Hopkins et al. 2006; Kirchheiner et al. 2006; Nebert/Vesell 2006). Dies ist wesentlich darauf zurückzuführen, dass Arzneimittelnebenwirkungen zu einem hohen Anteil auf andere als genetische Faktoren zurückzuführen sind, sodass selbst valide, klinisch relevante pharmakogenetische Tests voraussichtlich nur einen kleinen Beitrag zur Lösung des Problems der Arzneimittelnebenwirkungen werden leisten können (Nebert et al. 2003). Zum anderen lässt es die Komplexität der beteiligten Gene nicht zu, auf der Basis der verfügbaren Gentests verlässliche Aussagen über den Metabolisierungsstatus einzelner Patientinnen und Patienten für einen gegebenen Arzneimittelwirkstoff zu treffen, die eine ex ante Anpassung der Medikamentenwahl und -dosierung ermöglichen würden. In den kommenden zehn Jahren werden jedoch Potenziale darin gesehen, die Aussagekraft pharmakogenetischer Tests dadurch zu erhöhen, dass sie durch Transkriptom- und Proteomuntersuchungen ergänzt werden. Kritischer Faktor wird dabei die Zugänglichkeit und Verfügbarkeit von Proben sein, in denen diese Transkriptions- und Proteomprofile mit vertretbarem Aufwand bestimmt werden können. Vor diesem Hintergrund wird auch dem emergenten Forschungsfeld der Metabonomik, d. h. der Untersuchung von Metabolitprofilen in Organismen ein großes Problemlösungspotenzial zugemessen. Aktuelle Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Analyse von Metabolitprofilen in gutzugäng-

lichen Urinproben, können aber auch in Blutserum, -plasma, Fäzes und anderen Proben durchgeführt werden. Chancen, aber auch große Herausforderungen in der zu bewältigende Komplexität liegen in der Fähigkeit dieses Ansatzes, eine „integrierte Gesamtschau“ auf diejenigen Faktoren zu liefern, die die Verstoffwechselung von Medikamentenwirkstoffen beeinflussen, darunter die genetische Ausstattung und die Genaktivität, Alter, Stoffwechselzustand, Ernährung, Umwelteinflüsse u. a. (Nebert/Vesell 2006).

4. Fazit

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Datenbasis über das Ausmaß des Problems von Arzneimittelwechsel- und -nebenwirkungen bei alten Personen erweitert werden muss, dass präklinische und klinische Studien erforderlich sind, um die Spezifika der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in alten Menschen zu erforschen, dass softwarebasierte Produkte zur präventiven Detektion potenzieller Nebenwirkungen auf die spezifischen Erfordernisse alter Menschen angepasst werden müssten, nutzerfreundlicher gestaltet und häufig aktualisiert werden müssten, um in der Praxis breit und nutzbringend eingesetzt zu werden. Schließlich ist auch die organisatorische Einbettung in ein interdisziplinäres Team aus Arzt, Apotheker und Pflegekraft erforderlich. Entsprechender Bedarf ergibt sich auch für Kinder.

VI. Zelltherapien mit Nabelschnurblut

1. Ziel der Fallstudie

In den letzten Jahren hat sich in Deutschland und anderen Ländern ein moralischer Konflikt um die Gewinnung, Einlagerung und Nutzung von Nabelschnurblut als weitere Quelle blutbildender Stammzellen entwickelt (EGE 2004; Katz-Benichou 2007; Manzei 2005). Obwohl diesen Nabelschnurblutstammzellen derzeit mit einem Anteil von etwa 0,5 Prozent der allogenen Transplantationen bzw. bis 2 Prozent der allogenen Transplantationen bei Kindern in der Therapie eine nur untergeordnete Bedeutung zukommt, soll im Folgenden auf diesen Konflikt näher eingegangen werden, da er den Aspekt der „individuellen Gesundheitsvorsorge“, der innerhalb einer individualisierten Medizin ansonsten insbesondere im Kontext der individuenbezogenen Ermittlung von Risikoprofilen hervorgehoben wird, auch für die individuell gefertigten therapeutischen Interventionen in besonderer Weise deutlich werden lässt. Zudem lassen sich an diesem aktuellen Konflikt bestimmte Mechanismen, Akteursinteressen und -konstellationen verdeutlichen, die ggf. auch in anderen Bereichen und Anwendungen einer individualisierten Medizin in der Zukunft wirksam werden könnten.

2. Aktuelle und mögliche künftige Nutzung von Zelltherapien auf der Basis von Nabelschnurblutstammzellen

Nabelschnurblutstammzellen stellen eine Quelle für Zellen dar, die im Rahmen von Zelltherapien mit blutbildenden Stammzellen eingesetzt werden (Kap. III.1.3.1). Im Hinblick auf ihre therapeutische Verwendung weisen Nabelschnurblutstammzellen im Vergleich zu blutbildenden Stammzellen aus Knochenmark bzw. peripherem Blut einige Vorteile, aber auch Nachteile auf (Manzei 2005, S. 28 ff.). Zu den Vorteilen zählen ein geringeres Risiko der Übertragung von Infektionserregern; bei allogener Transplantation verringertes Risiko einer Abstoßungsreaktion (Graft-versus-Host-Disease); allogene Übertragung auch an nicht vollständig HLA-kompatible Empfänger möglich; langfristige Lagerfähigkeit bei Kryokonservierung (Brunstein/Wagner 2006).

Zu den Nachteilen zählen die nur einmalig bestehende Möglichkeit der Stammzellgewinnung, die geringe Menge gewinnbarer Stammzellen, die für eine therapeutische Verwendung in der Regel nur für Kinder, nicht aber für Erwachsene ausreichend ist; eine bei allogener Transplantation nur schwache, erwünschte Immunreaktion (Graft-versus-Leukemia-Reaktion); deutlich längere Aplasiedauer, in der die geschwächte Immunabwehr wieder aufgebaut wird, dadurch erhöhtes Infektions- und Sterblichkeitsrisiko (Manzei 2005, S. 28 ff.).

Zudem wird ihnen prinzipiell das Potenzial einer Alternative zu menschlichen embryonalen Stammzellen im Rahmen von Zelltherapien für eine Vielzahl von Krankheiten zugemessen. Allerdings sind erste kleine klinische Studien für die Therapie von Typ-1-Diabetes und Zerebralparese mit Stammzellen aus Nabelschnurblut gerade erst angelaufen (Harris et al. 2007).

Nabelschnurblut kann nur während des Geburtsvorgangs gewonnen werden. Die aus dem Nabelschnurblut hergestellten Blutstammzellpräparate können längere Zeit im lebensfähigen Zustand tiefgefroren gelagert werden. Prinzipiell ist eine allogene, aber auch autologe Verwendung von Nabelschnurblutstammzellen möglich.

3. Kontroversen

Die Entnahme von Nabelschnurblut unter der Geburt für spätere therapeutische Zwecke ist in Deutschland nur in bestimmten der etwa 1 000 Entbindungskliniken in Deutschland möglich. Diese Kliniken kooperieren mit Nabelschnurblutbanken, in denen die Blutpräparate gelagert werden. In Deutschland haben sich seit 1992 zurzeit fünf öffentliche Blutbanken in Düsseldorf, Dresden, Freiburg, Mannheim und München und fünf kommerzielle Blutbanken (BasicCell GmbH, Cryo-Care GmbH, Cryo-Save GmbH, Eticur GmbH, Vita34 AG Deutschland) etabliert, die Nabelschnurblut für therapeutische Zwecke, aber für unterschiedliche Nutzungsformen einlagern.

Die öffentlichen Blutbanken sammeln Nabelschnurblut vorrangig mit dem Ziel der altruistischen, in der Regel allogenen Spende, sodass die unentgeltlich gewonnenen und eingelagerten Stammzellpräparate allen tatsächlich erkrankten Personen – der eigenen Familie ebenso wie Nichtverwandten – zur Verfügung gestellt werden, die davon profitieren könnten. Im Gegensatz dazu fokussieren die privaten Blutbanken vor allem auf die persönliche, d. h. autologe bzw. familiäre Verwendung der eingelagerten Zellpräparate.

Nach Angaben der Organisation Bone Marrow Donors Worldwide waren im Herbst 2007 weltweit knapp 270 000 Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut in etwa 40 öffentlichen Nabelschnurblutbanken gelagert, davon etwa 15 000 in deutschen Banken (http://www.bmdw.org). Hiervon wurden im Zeitraum 1988 bis 2007 nach Angaben von Eurocord 3 372 Transplantate transplantiert, davon 11 Prozent unter Verwandten, 89 Prozent nicht verwandt, und 3 autolog (http://eurocord. org). Nach Angaben von Netcord, das eine breitere geografische Abdeckung als Eurocord hat, wurden 5 452 der eingelagerten Nabelschnurblutstammzellenpräparate transplantiert (https://www.netcord.org/).

Über die Zahl privat eingelagerter Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut liegen widersprüchliche Daten vor: Das Unternehmen vita34 AG gibt sie mit weltweit über 400 000 an (http://www.vita34.de/), Netcord mit 1,3 Millionen. Die Zahl privater Banken, die Nabelschnurblut einlagern, belief sich im Jahr 2008 auf 155 (Parent‘s Guide to Cord Blood 2008). Von den privat eingelagerten Präparaten wurden gemäß Angaben der vita34 AG etwa 80 transplantiert, davon 68 allogen. Die weltweit neun Fälle einer autologen Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut, die ausreichend dokumentiert sind, werden jedoch als medizinisch umstritten bzw. nicht nachvollziehbar eingeschätzt (Klingebiel 2007).

Öffentliche und private Blutbanken unterscheiden sich zudem im überwiegenden Finanzierungsmodus: Öffentliche Blutbanken finanzieren ihren Betrieb u. a. aus Spenden sowie aus Erlösen aus der Abgabe von Nabelschnurblutpräparaten. Die Gebühren für die Abgabe belaufen sich auf ca. 19 000 bis 23 000 Euro/Einheit (Emmrich 2007). Entnahme und Lagerung des Nabelschnurbluts in der öffentlichen Blutbank sind für die Spendenden kostenlos. Private Blutbanken erheben hingegen von den Spendenden für die Dienstleistung der Aufbereitung und Lagerung eine Gebühr in der Größenordnung von bis zu 2 500 Euro für eine Lagerdauer von zehn Jahren, geben das Präparat im Bedarfsfall aber wieder kostenlos an seine Eigentümer ab.

Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht wird eine Einlagerung von Nabelschnurblutstammzellen für eine eventuelle spätere autologe Verwendung, wie sie derzeit vor allem von privaten Nabelschnurblutbanken angeboten wird, aus folgenden Gründen nicht befürwortet:

– fehlende medizinische Indikationen für eine autologe Transplantation von Nabelschnurblutstammzellen: In Fällen, die auf diese Weise therapiert werden könnten, ist zudem eine fallbezogene Abwägung mit Alternativen (autologe Blutstammzellen aus peripherem Blut, allogene Blutstammzellen aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut) vorzunehmen;

– geringe Erkrankungswahrscheinlichkeit für Personen ohne bekannte familiäre Risiken für diejenige Krankheiten, die mit Nabelschnurblutstammzellen therapierbar sind. Damit verbunden ist eine geringe Wahrscheinlichkeit, ein derartiges Transplantat jemals zu benötigen;

– therapeutischer Einsatz in der Regel nur für Kinder, für Erwachsene unsicher;

– in Aussicht gestelltes Potenzial für zukünftige breite therapeutische Einsatzmöglichkeiten bei einer Vielzahl von Krankheiten (Harris et al. 2007) mit sehr großen Unsicherheiten bezüglich Eintrittswahrscheinlichkeit und Zeitraum der Realisierbarkeit behaftet;

– Dauer der Lagerfähigkeit des Stammzellpräparats in einem therapeutisch nutzbaren Zustand derzeit wegen noch fehlender Langzeitstudien nicht bekannt.

Lediglich in Familien, in denen eine Veranlagung für Erkrankungen vorliegt, die mit Nabelschnurblut therapierbar sind, bzw. eine solche Erkrankung bereits aufgetreten ist, wird ggf. eine sogenannte gerichtete Spende von Nabelschnurblut als medizinisch sinnvoll empfohlen: In diesen Fällen würde Nabelschnurblut eines Kindes gewonnen und ggf. privat eingelagert, um es gezielt für die (allogene!) Therapie eines erkrankten Geschwisterkindes zu verwenden (Manzei 2005, S. 32 f.). In ihren Richtlinien zur Transplantation von Nabelschnurblut weist die Bundesärztekammer ausdrücklich darauf hin, dass „auch bei großem Verständnis für die Nöte von Familien mit einem erkrankten Angehörigen […] von ärztlicher Seite hinsichtlich der Induktion einer Schwangerschaft zu Transplantationszwecken kein Vorschub geleistet werden [darf], um das Neugeborene nicht auf die Funktion als Organspender zu reduzieren. Die Veranlassung einer vorgeburtlichen Testung des Ungeborenen bezüglich einer Spendereignung verbietet sich“ (Bundesärztekammer 1999). Derartige Fälle werden jedoch aus anderen Ländern, z. B. USA und Großbritannien, u. a. im Kontext mit einer Präimplantationsdiagnostik (TAB 2004), durchaus berichtet.

Zudem können wirtschaftliche Gründe (hohe Kosten, die privat zu tragen sind; keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen; Gefahr des Verlusts des Transplantats bei Konkurs der privaten Blutbank) gegen eine private Einlagerung von Nabelschnurblut angeführt werden.

Aus medizinischen, wirtschaftlichen und moralischen Gründen haben die meisten Akteuren aus dem Bereich Medizin, Kirche, Recht und Krankenversicherung gegen eine private, auf die exklusive familiäre bzw. autologe Nutzung von Nabelschnurblutstammzellen ausgerichtete Einlagerung Stellung bezogen, gleichwohl aber eine altruistische Spende befürwortet (Manzei 2005, S. 13 f.). Dabei wurde, zugespitzt formuliert, die Auffassung vertreten, es handele sich bei der privaten Einlagerung von Nabelschnurblutstammzellen keineswegs um eine sinnvolle medizinische Vorsorge, sondern vielmehr um ein Geschäft mit der Angst besorgter Eltern (Manzei 2005, S. 14). Dieser vorherrschenden öffentlichen Meinung steht allerdings eine faktisch hohe Inanspruchnahme der privaten Einlagerung gegenüber, die seit den 1990er Jahren eine dynamischere Entwicklung als die öffentlichen Stammzellbanken nahm. Die Gründe und Treiber dieser Entwicklung werden im Folgenden analysiert.

4. Gründe und Treiber für die Einlagerung von Nabelschnurblut

Aus den empirischen Untersuchungen von Manzei 2005 lassen sich folgende Faktoren ableiten, die zu einer faktisch hohen Inanspruchnahme der privaten Einlagerung von Nabelschnurblut beitragen, obwohl im gesellschaftlichen Diskurs mehrheitlich eine altruistische Spende favorisiert wird.

4.1 Informationsbasis für eine informierte Wahlentscheidung

In den letzten Jahren wurde die Information und Aufklärung über die verschiedenen Möglichkeiten der Nabelschnurblutentnahme und -nutzung weitgehend den jeweiligen öffentlichen und privaten Nabelschnurblutbanken überlassen. Dabei ist zum einen eine sehr viel stärkere Aktivität der privaten Blutbanken in Bezug auf Werbung, Information und proaktive Ansprache relevanter Zielgruppen (Entbindungskliniken, Gynäkologinnen und Gynäkologen, Hebammen, Schwangere) zu verzeichnen. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass der wirtschaftliche Erfolg der privaten Blutbanken unmittelbar von der Zahl der eingelagerten Präparate abhängt, während für die öffentlichen Blutbanken wirtschaftliche Erfolgskriterien einen zwar zunehmend wichtigeren, aber geringeren Stellenwert neben weiteren Kriterien haben. Eine Analyse der von privaten Blutbanken verteilten Informationen ergab, dass dabei teilweise sogar falsche, zumindest aber unzusammenhängende Informationen gegeben werden, die in der gewählten Zusammenstellung einseitig und irreführend sind. Wegen der geringeren Aktivität öffentlicher Blutbanken sind deshalb aus Sicht der Zielgruppen vor allem Informationen privater Blutbanken sichtbar und leicht zugänglich. Zum anderen werden Information und Ausbildung von Hebammen, Personal in Entbindungskliniken und gynäkologischen Praxen sowohl den öffentlichen als auch den privaten Nabelschnurblutbanken überlassen, sodass insgesamt interessengeleitete Maßnahmen überwiegen. Somit ist eine Mangel an öffentlich zugänglichen, ausgewogenen und neutralen Informationen zu beklagen, auf deren Basis eine wohlinformierte freie Entscheidung in den jeweiligen Zielgruppen möglich wäre (Manzei 2005).

4.2 Motive Schwangerer für eine Inanspruchnahme der privaten Einlagerung

Bei der Entscheidung für eine private Einlagerung von Nabelschnurblut spielen zum einen Unkenntnis über die Möglichkeit einer Spende, vor allem aber das Motiv der Vorsorge sowie das Argument der einmaligen Chance, die nicht verpasst werden dürfe, eine Rolle, die sich in ihrer Wirkung wechselseitig unterstützen. Selbst wenn wahrgenommen wird, dass es heute kaum realistische Einsatzmöglichkeiten für die therapeutische Nutzung von autologen Nabelschnurblutstammzellen gibt, werden mit Stammzelltherapien für die Zukunft große therapeutische Hoffnungen verbunden, was auch auf die mediale Vermittlung von „Stammzellen als Allheilmittel“ zurückgeführt wird (Manzei 2005, S. 39).

Das starke Motiv, Vorsorge für das Kind treffen zu wollen, ist zum einen charakteristisch für die Lebensphase der Schwangerschaft und erstreckt sich auch auf andere Lebensbereiche als die der gesundheitlichen Vorsorge. Zum anderen nehmen die Eltern die sich seit den 1990er Jahren verstärkenden Privatisierungstendenzen in der Krankenversicherung und die zunehmende gesellschaftliche Erwartungshaltung an Einzelne wahr, Eigenverantwortung für die eigene Gesundheit und die der Familie zu übernehmen und sehen in der ihnen angebotenen Option der privaten Nabelschnurbluteinlagerung eine handhabbare Möglichkeit, diese Eigenverantwortung auszuüben.

Manzei stellt zudem überzeugend heraus, dass der Appell an die Gefühlsebene, die Erzeugung von Schuldgefühlen zusammen mit einer interessengeleiteten Information der Eltern deren – nicht mehr rational getroffene – Entscheidung wesentlich beeinflusst: So werden in den von privaten Nabelschnurblutbanken in der Kundenwerbung eingesetzten Medien die Gesundheit des Kindes suggestiv mit der privaten Einlagerung von Nabelschnurblut verknüpft. Dadurch wird impliziert, dass bei Verzicht auf die private Einlagerung des Nabelschnurbluts eine einmalige, unwiederbringliche Chance verpasst werde, adäquate Vorsorge für die spätere Gesundheit des Kindes zu treffen. Dadurch wird Eltern eine Mitschuld an mangelnden Heilungschancen einer (möglichen) späteren Erkrankung ihres Kindes suggeriert, wenn diese mit Nabelschnurblut therapiert werden könnte. Durch diese Ansprache der Gefühlsebene würden rationale Argumente in der Hintergrund gedrängt und eine differenzierte Auseinandersetzung mit Möglichkeiten und Grenzen der verfügbaren Optionen verhindert (Manzei 2005, S. 42 f.). Auch eine kanadische Umfrage unter Schwangeren weist auf die Bedeutung des Motivs des „Sich-nicht-schuldig-fühlen-Wollens“ hin (Fernandez et al. 2003).

4.3 Motive Schwangerer für eine Nabelschnurblutspende

Bei Frauen, die das Nabelschnurblut ihres Kindes für eine öffentliche Blutbank gespendet haben bzw. dazu prinzipiell bereit wären, steht das Motiv des „Helfenwollens“ im Sinne der Therapie schwer erkrankter Menschen im Vordergrund (Danzer et al. 2003; Fernandez et al. 2003). In den von Manzei 2005 untersuchten Fällen handelte es sich dabei aber nicht unbedingt um eine bewusste Entscheidung gegen eine private Einlagerung zur exklusiven familiären Nutzung, sondern häufig um eine nicht ausreichende Kenntnis beider Optionen und eine eher situationsbedingte Entscheidung, da das betreuende Entbindungspersonal eine altruistische Spende nahegelegt hatte. Dies weist wiederum auf die Notwendigkeit ausgewogener und neutraler Informationsquellen hin.

Zudem zeigt sich eine Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Verwendung der in öffentlichen Nabelschnurblutbanken eingelagerten Präparate und dem entscheidungsrelevanten Wissen der Spenderinnen über Art der Nutzung und Quantität der Nutzungsarten: Aus in den gewonnenen Stammzellpräparaten liegenden Gründen (zu geringer Stammzellgehalt, Kontamination mit Krank-

heitserregern o. Ä.) kann ein Teil der Nabelschnurblutspenden nicht für therapeutische Zwecke verwendet werden. Zugleich stellen Stammzellen aus Nabelschnurblut einen attraktiven Forschungsgegenstand in der Stammzellforschung und öffentliche Nabelschnurblutbanken eine Quelle für diese Forschungsressource dar (Jacobs et al. 2005). Politisch gewünschte institutionelle Rahmenbedingungen fördern die Nutzung von in öffentlichen Blutbanken gelagerten Nabelschnurblutstammzellen für die (auch patentnahe) Forschung und potenzielle Kommerzialisierung (Manzei 2005, S. 53 ff.). Aus diesen Gründen stehen schätzungsweise nur 40 bis 60 Prozent der öffentlich eingelagerten Nabelschnurblutpräparate für eine Stammzelltherapie zur Verfügung.

Aus Befragungen zu Einstellungen gegenüber der Nabelschnurblutspende ist bekannt, dass eine Nutzung der Blutspenden für Forschungszwecke statt für Therapien die Bereitschaft zur altruistischen Spende verringert (Danzer et al. 2003; Fernandez et al. 2003). Zwar sind die Nabelschnurblutbanken dazu verpflichtet, von den Spenderinnen die informierte Zustimmung einzuholen, dass ihre Spende auch für Forschungszwecke und ggf. andere Zwecke verwendet werden darf. Die Analyse von Manzei 2005 weist jedoch darauf hin, dass die herrschende Praxis zumindest bei einigen der Nabelschnurblutbanken als „undurchsichtig“ zu bezeichnen ist. Somit verwischt sich die enge Zuordnung „Öffentliche Nabelschnurblutbank – altruistische Spende für therapeutische Zwecke“ und „Kommerzielle Nabelschnurblutbank – exklusive familiäre Nutzung“ durch den Trend zur Forschungsorientierung, Privatisierung und Kommerzialisierung der öffentlichen Banken und zur Öffnung der privaten Banken gegenüber dem Fremdspendekonzept zunehmend (Emmrich 2007; Manzei 2005).

5. Fazit

Es bestehen verschiedene Nutzungsoptionen für Stammzellen aus Nabelschnurblut. Damit eröffnen sich prinzipiell für Schwangere bzw. werdende Eltern verschiedene Wahl- und Handlungsmöglichkeiten: Sie stehen vor der Grundsatzfrage, ob sie Körpersubstanzen ihres Kindes überhaupt einer Nutzung zuführen wollen, und wenn ja, welcher. Bezüglich einer möglichen Nutzung besteht zum einen ein ethisch-moralischer Konflikt zwischen der altruistischen Spende für therapeutische Zwecke tatsächlich erkrankter Menschen und der exklusiven familiären Nutzungsoption für einen zum Zeitpunkt der Einlagerung hypothetischen Fall der Erkrankung sowie der Option, die Stammzellen für Forschungszwecke zu spenden.

Hier besteht Handlungsbedarf, Rahmenbedingungen zu erhalten, die Menschen nicht zur Nutzung von Körpersubstanzen drängen. Zudem zeigen empirische Untersuchungen, dass vorrangig interessensgeleitete Informationsquellen und -materialien breit verfügbar sind, die eine wohlinformierte Entscheidung erschweren. Es gibt auch Hinweise darauf, dass einige Akteure diese Informationsschieflage zu ihren Gunsten nutzen und dadurch zumindest ein Teil der Schwangeren bzw. betroffenen Paare zu Entscheidungen geleitet werden, die sie bei voller Kenntnis aller Informationen und Zusammenhänge so nicht getroffen hätten, weil sie ihren Wünschen und Präferenzen nicht vollumfänglich entsprechen.

Dies bezieht sich um einen auf die enge Zuordnung „Öffentliche Nabelschnurblutbank – altruistische Spende für therapeutische Zwecke“ und „Kommerzielle Nabelschnurblutbank – exklusive familiäre Nutzung“ und das darin implizit enthaltene – in dieser Form allerdings stark verkürzte – moralische Urteil „öffentliche Banken seien gut und private böse“. Durch zunehmende Forschungsorientierung, Privatisierung und Kommerzialisierung der öffentlichen Banken und durch Öffnung der privaten Banken gegenüber dem Fremdspendekonzept (Emmrich 2007; Manzei 2005) verwischen die früher eindeutigeren Grenzen zwischen Organisationsform der Blutbanken, Nutzungszwecken der Stammzellen, Gemeinnützigkeit und Kommerzialisierung, Selbstlosigkeit und Eigennutz zunehmend. Somit kann die institutionelle Aufhängung einer Nabelschnurblutbank nicht (mehr) als maßgebliches Kriterium für eine ethisch-moralische Entscheidung herangezogen werden. Vielmehr bedarf es anderer Kriterien und Informationen, mit entsprechenden Implikationen sowohl für potenzielle Spender als auch für Betreiber öffentlicher Nabelschnurblutbanken.

Gleichwohl ist zu betonen, dass die Intention von Eltern, durch eine private Nabelschnurbluteinlagerung gesundheitliche Vorsorge für ihr Kind zu treffen, ethisch gut begründbar und moralisch ist. Hier besteht allerdings Bedarf, den irreführenden Informationen über die tatsächlichen und realistischerweise zu erwartenden therapeutischen Einsatzmöglichkeiten sowie der Suggerierung von Schuldgefühlen ein Korrektiv entgegenzusetzen, um ein rationales Abwägen des Für und Wider zu ermöglichen. Zudem wäre hier angesichts der hohen Kosten, aber der geringen Wahrscheinlichkeit einer therapeutischen Nutzung des Stammzelltransplantats die Erwägung angezeigt, ob nicht andere Optionen als eine Nabelschnurblutentnahme dem Wunsch der Eltern nach wirksamer gesundheitlicher Vorsorge für das Kind in höherem Maße entsprechen.

Insgesamt besteht also großer Bedarf nach ausgewogenen, neutralen Informationen. Inwieweit diese allein ausreichend sein werden, damit werdende Eltern in Bezug auf eine mögliche Entnahme von Nabelschnurblut und dessen Nutzung eine autonome, ihren Präferenzen entsprechende Entscheidung treffen, bliebe zu beobachten.

VII. Implikationen einer biomarkerbasierten individualisierten Medizin für Forschung und medizinische Versorgung

1. Überführung von Forschungserkenntnissen in die klinische Anwendung

Erwartungen an biomarkerbasierte Testverfahren der individualisierten Medizin richten sich darauf, mithilfe dieser Tests

– Krankheiten zutreffender und früher erkennen zu können (um dann wirksamere Therapien einleiten zu können);

– eine bessere Prognose für eine bisherige Krankheit abgeben zu können;

– eine gezielte Auswahl derjenigen Therapieoption zu treffen, die für den jeweiligen Patienten/Krankheitstyp mit höherer Wahrscheinlichkeit wirksam ist als alternative Therapieoptionen.

Inwieweit sich bei den vielfältigen, in Aussicht gestellten klinischen Anwendungen biomarkerbasierter Testverfahren die erhofften Wirkungen auf Qualität, Kosten und Lebensqualität tatsächlich erreicht werden können, oder ob aber unerwünschte Wirkungen auftreten, hängt in der Frühphase der klinischen Anwendung entscheidend davon ab, ob die zum Einsatz kommenden Testverfahren eine hinreichende Validität (Gültigkeit) aufweisen.

Validität ist ein Gütekriterium für Testverfahren. Sie gibt den Grad der Genauigkeit an, mit dem ein Testverfahren das misst, was ermittelt werden soll bzw. wie tauglich die Schlüsse sind, die aus diagnostischen bzw. analytischen Messwerten gezogen werden. Die Validität ist das wichtigste, jedoch auch ein nur aufwendig zu bestimmendes Gütekriterium von Testverfahren.

In den folgenden Abschnitten werden zunächst mögliche Folgen aufgezeigt, die sich einstellen könnten, wenn unzureichend validierte Tests und Diagnoseverfahren der individualisierten Medizin auf breiterer Basis in die Gesundheitsversorgung eingeführt würden. Anschließend werden international anerkannte Bewertungsschemata vorgestellt, die für die Bewertung neuer Testverfahren, darunter auch für die Bewertung ihrer Validität, herangezogen werden können. Für diese Bewertung sind umfangreiche Daten und Wissensbestände erforderlich, die zunächst nicht oder nur rudimentär vorliegen, sodass die erforderliche Evidenz schrittweise aufgebaut werden muss. Eine entsprechende Forschungsagenda wird vorgestellt. Handlungsoptionen liegen insbesondere in der Ressourcenbereitstellung und dem Kapazitätsaufbau zur Bewertung von neuen Testverfahren sowie der besseren Erschließung der Wissensbestände). Zudem ergeben sich Handlungsoptionen bei den regulatorischen Rahmenbedingungen.

1.1 Mögliche Wirkungen des Einsatzes unzureichend validierter Tests in der medizinischen Versorgung

Erfahrungen aus den letzten Jahrzehnten mit der klinischen Anwendung neuer Untersuchungsmethoden zeigen, dass nichtintendierte Wirkungen auftreten, wenn sich der Einsatz der Tests eher am technisch Machbaren bzw. wissenschaftlich oder wirtschaftlich Attraktivem orientiert als am klinischen Nutzen. Dies ist häufig der Fall, wenn die technische Verfügbarkeit solcher Testmöglichkeiten zeitlich vor der Erarbeitung der Wissensbasis zur Beurteilung der Tests hinsichtlich ihrer Validität und den Bedingungen ihres „sinnvollen“ klinischen Einsatzes liegt. Zum einen kann ein unzureichender Nachweis der klinischen Validität und des klinischen Nutzens ein wesentliches Hemmnis für die breite Anwendung eines potenziell sinnvollen Tests darstellen: Für ärztliches Personal fehlen Entscheidungshilfen über die Anwendung der Verfahren. In der Regel sind auch Kostenübernahmeentscheidungen der Krankenkassen an den Nachweis entsprechender positiver Evidenz geknüpft. Testanbieter können nur vergleichsweise geringe Umsätze mit ihren Tests erzielen, wenn diese auf Marktnischen bzw. bestimmte Distributionspfade beschränkt bleiben, haben dadurch aber ggf. auch Schwierigkeiten, den ressourcenintensiven Nachweis der klinischen Validität zu erbringen.

Andererseits werden Untersuchungsverfahren teilweise schneller und breiter in der klinischen Praxis angewendet, als klinische Evidenz geschaffen, Referenzstandards und Leitlinien entwickelt und validiert werden. Weitere Gründe liegen in einer teilweise unzureichenden und nicht hinreichend spezifischen Ausbildung und Qualifikation des Personals, in wirtschaftlichen Interessen, in der Nachfrage von Patientenseite sowie in arzthaftungsrechtlichen Aspekten (Hüsing et al. 2006; Stone 2006). Zwar liegen wegen des frühen Entwicklungsstadiums der biomarkerbasierten Testverfahren der individualisierten Medizin bislang nur wenige empirische Daten bzw. überwiegend Einzelfallberichte vor, dass es auch hier zu einer verfrühten Anwendung der Verfahren in der medizinischen Versorgung kommt (Melzer et al. 2008). Andererseits lassen die geltenden rechtlichen Regelungen dies zu, und es gibt auch keine Hinweise darauf, dass die für andere neue Untersuchungsverfahren wirksamen Mechanismen für Test- und Diagnoseverfahren der individualisierten Medizin nicht zum Tragen kommen könnten. Als Folge eines vorschnellen zu breiten Einsatzes unzureichend validierter Tests und Diagnoseverfahren der individualisierten Medizin sind folgende nichtintendierte Wirkungen zu befürchten:

– Hohe Zahl falsch positiver Ergebnisse durch Anwendung außerhalb der indizierten Zielgruppe, „Bevölkerungsscreening“: Grundsätzliche Erwägungen darüber, unter welchen Bedingungen sich ein messbarer Parameter für ein Screening in der Bevölkerung eignet (Wald et al. 1999), weisen darauf hin, dass Tests, die in einer Population mit einer relativ hohen Prävalenz entwickelt und validiert wurden, bei unkritischer Übertragung auf eine Population mit niedriger Prävalenz eine viel zu hohe Zahl falsch positiver und falsch negativer Treffer liefert als in der Ursprungspopulation. Dies wäre beispielsweise der Fall, wenn Tests, die in Familien mit gehäuftem Auftreten der betreffenden Krankheit (z. B. bestimmte Krebsformen mit familiär gehäuftem Auftreten) indiziert sind, auf die gesamte Bevölkerung übertragen werden. Dies birgt letztlich die Gefahr der Überbehandlung der (gesund bleibenden) Testpositiven und der Nichterkennung und Unterversorgung von (erkrankenden) Testnegativen (Wild 2008).

– Zufallsbefunde: Der Begriff „Zufallsbefund“ („incidental finding“) bezeichnet einen unerwartet erhobenen Befund, für den zuvor keine erkennbaren Hinweise bestanden und der nicht im Rahmen einer gezielten Suche festgestellt wurde. Zufallsbefunde, im Jargon bei bildgebenden Verfahren auch scherzhaft

„Inzidentalome“ genannt, sind durchaus häufig. Das Beispiel bildgebender Verfahren zeigt, dass von der Norm abweichende Befunde in praktisch allen darstellbaren Organen auftreten, und zwar durchaus häufig: So wurden bei 20 Prozent der gesunden Freiwilligen, die sich einer MRI-Untersuchung des Gehirns unterzogen, Zufallsbefunde ermittelt, von denen etwa 6 bis 8 Prozent einer weiter gehenden diagnostischen Abklärung bedurften, während pathologische behandlungsbedürftige Befunde bei rund 2 Prozent der Probanden zu erwarten sind (Illes et al. 2004; Kim et al. 2002; Weber/Knopf 2006). Bei Ultraschalluntersuchungen der Nieren werden bei Personen im Alter von 50 bis 70 Jahren bei etwa 12 Prozent der Untersuchten Nierenzysten gefunden (Stone 2006). Entsprechend hohe Raten von nichterwarteten Befunden können auch bei ungezielten genombasierten Tests und Multiparametertests erwartet werden. Es ist anzunehmen, dass die zufällige Entdeckung von eindeutig krankhaften Veränderungen, die einer Intervention zugeführt werden können, in der überwiegenden Zahl der Fälle im Interesse der Patienten liegt. Kritischer sind hingegen diejenigen Fälle, in denen unklare oder falsch positive Befunde ermittelt werden, keine Therapieoptionen angeboten werden können oder aber den Patienten und ihren Verwandten auf diese Weise zwangsweise ein Wissen über ihren Gesundheitszustand bekannt gemacht wird, das sie nicht zu erlangen wünschten. Wiederum anders zu beurteilende Verhältnisse liegen vor, wenn die Zufallsbefunde nicht im Verlauf von medizinischen Diagnose- und Behandlungsverfahren, sondern im Rahmen von Forschungsarbeiten erhoben werden, da dies in anderen Institutionen, teilweise unter anderen rechtlichen Rahmenbedingungen und ethischen Prämissen erfolgt (Heinemann et al. 2007; Hüsing et al. 2006; Wolf et al. 2006).

– Anstieg der falsch positiven Ergebnisse mit der Zahl der durchgeführten Tests (Multiparametertests): Durch hochparallele chipbasierte Verfahren sowie Totalsequenzierungen des menschlichen Genoms ergibt sich die Möglichkeit, auf eine Vielzahl krankheitsassoziierter Marker gleichzeitig zu testen, meist ohne eine klare Indikation. Selbst wenn man „ideale“ Tests in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und positive und negative Vorhersagewerte annimmt, zeigen Modellrechnungen, dass, würde man auf 10 000 voneinander unabhängige Parameter testen, man bei 60 Prozent der getesteten Personen mindestens ein falsch positives Ergebnis erhalten würde, das weitere Tests zur Abklärung erfordern würde (Kohane et al. 2006).

– Schaffung und Behandlung iatrogener[2] Pathologien: Aus pathologischen Untersuchungen ist bekannt, dass in einem signifikanten Anteil der untersuchten Leichen pathologische Veränderungen gefunden werden, die zu Lebzeiten unerkannt blieben und die auch nicht zum Tode geführt bzw. Lebensqualität und -dauer nicht wesentlich beeinflusst haben. Die Anwendung von empfindlichen diagnostischen Verfahren auf die Erkennung solch pathologischer Veränderungen ohne realistische klinische Bedeutung würde jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen nach sich ziehen, die nicht erforderlich wären, da sie in Bezug auf Lebenserwartung und -qualität des Patienten keinen Zusatznutzen bringen, aber ggf. noch mit zusätzlichen Risiken verbunden sind. Hiermit wäre auch ein Anstieg der Gesundheitsausgaben verbunden, ohne dass damit ein Zugewinn an Lebensqualität, Reduktion der Mortalität und Morbidität einherginge.

– Nichtbehandlung von falsch Testnegativen: Zwar ist es Ziel von pharmakogenetischen Tests, Behandlungsschemata zielgenauer auf diejenigen Erkrankten auszurichten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von dem jeweiligen Behandlungsschema profitieren können. Folgerichtig werden diese Behandlungsoptionen dann Personen mit negativem Testergebnis nicht angeboten. Dies setzt aber eine hohe analytische und klinische Validität der Tests voraus, da andernfalls Patienten mit falsch negativem Ergebnis eine für sie wahrscheinlich wirksame Behandlung nicht verordnet (und häufig auch von den Krankenkassen nicht bezahlt) wird. Dies kann – je nach Krankheit – sehr schwerwiegende Folgen für die betreffenden Patienten haben (z. B. Herceptin®-Behandlung nur bei HER2-positiven Brustkrebspatientinnen; Genotypisierung von CYP450-Genen für die Auswahl und Dosierung von bestimmten Antidepressiva) (Katsanis et al. 2008; Wild 2008).

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.

1.2 Vorgehensweisen zur Bewertung von neuen Testverfahren

Im Rahmen internationaler Forschungsprojekte wurden Konzepte erarbeitet, welche systematisch erhobenen und evidenzbasierten Informationen bei der Bewertung neuer

[2] iatrogen: durch ärztliche Einwirkung entstandene Krankheiten

Testverfahren berücksichtigt werden sollten, um zu gewährleisten, dass „gute, sinnvolle“ Tests in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden. Für genetische Tests stehen hierfür z. B. das in den USA entwickelte ACCE-Modell, das Gene Dossier Evaluation Framework in Großbritannien, entsprechende Konzepte im Rahmen des Health Technology Assessment in Kanada sowie in Deutschland die Leitlinien zur Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik zur Verfügung (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2007; Haddow/Palomaki 2004; Zimmern/Kroese 2007). Diese Konzepte sind nicht bindend, sondern haben den Charakter von Empfehlungen. Auch ist die Zielgruppe nicht eindeutig spezifiziert. Zwar wurden diese Konzepte zunächst überwiegend für Gentests für monogene Erbkrankheiten entwickelt. Es ist jedoch Gegenstand aktueller Arbeiten, diese Konzepte auch auf Gentests für komplexe Krankheiten anzupassen und anzuwenden (Wild 2008). Zudem erscheinen sie auch grundsätzlich geeignet, auf andere als genombasierte Untersuchungsverfahren angewendet zu werden, die im Rahmen der individualisierten Medizin entwickelt werden. Die Konzepte umfassen die Beurteilung von vier Aspekten (Bickeböller/Fischer 2006; Wild 2008; Zimmern/Kroese 2007):

– Analytische Validität: Die analytische Validität gibt an, inwieweit das Testverfahren geeignet ist, die interessierende Messgröße (z. B. das Vorliegen bestimmter Genvarianten in einer Blutprobe, die Konzentration bestimmter Proteine und Proteinvarianten in einer Blutprobe) fehlerfrei und verlässlich zu bestimmen. Die analytische Validität wird vor allem durch die analytische Sensitivität und Spezifität, aber auch die Reliabilität und Robustheit (Reproduzierbarkeit des Testergebnisses unter verschiedenen Bedingungen) und die Häufigkeit technischer Fehler und Fehlfunktionen bestimmt. Die analytische Validität kann in der Regel retrospektiv an Proben aus Biobanken ermittelt werden.

– Klinische Validität: Die Kenntnis der klinischen Validität ist Voraussetzung für eine evidenzbasierte medizinische Entscheidung, ob die Anwendung eines Tests bei einer bestimmten Person sinnvoll ist oder nicht. Die klinische Validität beschreibt die Fähigkeit eines Tests, den Phänotyp, der ermittelt werden soll, zu entdecken bzw. vorherzusagen. Dies beinhaltet auch den positiven oder negativen Vorhersagewert des Tests (Wie sicher zeigt ein positiver Test das Vorliegen einer Erkrankung an? Wie zuverlässig schließt ein negatives Resultat die Krankheit aus?). Zudem spielt es für die klinische Validität eine wesentliche Rolle, auf welche Personengruppe der Test angewendet wird (z. B. allgemeine Bevölkerung, noch gesunde Risikopersonen, Personen mit familiärer Vorbelastung, Personen mit ersten klinischen Anzeichen). Beispielsweise beschreibt die klinische Validität im Falle eines Tests zur Frühdiagnose von Demenzerkrankungen, wie gut ein Test, der alzheimerassoziierte Proteine im Blut bestimmt, auch Personen identifiziert, die an Alzheimer erkrankt sind bzw. künftig erkranken werden. Die Untersuchung der klinischen Validität erfordert in der Regel prospektive klinische Studien mit Patienten.

– Klinischer Nutzen: Der klinische Nutzen gibt an, ob der Test zu einem verbesserten Ergebnis bzw. zu einer verbesserten Versorgung bei der getesteten Person führt. Ein klinischer Nutzen könnte vorliegen, wenn der Test zusätzliche Informationen über diejenigen hinaus bietet, die nicht schon durch vorhandene Tests bzw. Risikomodelle abgedeckt sind, wenn er existierende globale Risikovorhersagemodelle verbessert, wenn eine günstige Kosten-Nutzen-Relation vorliegt, wenn der Test in klinisch relevanten Parametern Vorteile gegenüber anderen Tests bietet (Matfin 2007). Der klinische Nutzen wird aber auch stark von den verfügbaren Präventions- und Therapieoptionen mitbestimmt, den Konsequenzen falsch-negativer Testentscheidungen (d. h. welche Folgen hat es für den Patienten, wenn die Krankheit nicht erkannt wird, obwohl sie vorliegt), und der Bedeutung für die weitere Lebensplanung und -führung des Betroffenen. So kann beispielsweise das Wissen um eine künftige Demenzerkrankung klinisch wenig nützlich erscheinen, wenn den betroffenen Personen keine wirksamen Therapiemaßnahmen angeboten werden können. In anderen Fällen kann dieses Wissen, trotz fehlender Therapiemaßnahmen, für die persönliche Lebensplanung wichtig sein. Bei der Beurteilung des klinischen Nutzens sind auch Alternativen zu den Tests einzubeziehen, Kosten-Nutzen-Berechnungen durchzuführen und die Kompetenzen und Ressourcen der medizinischen Einrichtungen zu berücksichtigen, in denen der Test durchgeführt bzw. die Patienten versorgt werden (z. B. Eignung zur Durchführung und Interpretation der Tests, Beratung und psychosoziale Betreuung der Patienten, Bereitstellung der notwendigen Therapien).

– Ethische, rechtliche und soziale Aspekte: Hierin sind Aspekte zusammengefasst, die über das einzelne Testverfahren hinausgehen und beispielsweise die Auswirkung des Einsatzes (oder Nichteinsatzes) entsprechender Tests auf die generelle Gesundheitsversorgung erkrankter Personen, die Auswirkungen auf Strukturen und Kosten im Gesundheitswesen, Implikationen für Versicherungsschutz, Regulierungsbedarf etc. beinhalten.

Zu beachten ist, dass eine solche Bewertung nur durchgeführt werden kann, wenn zuvor genau festgelegt wird, für welche Zwecke und Ziele der Test geeignet sein und bewertet werden soll (Zimmern/Kroese 2007). Diese Definition erfolgt anhand folgender Fragen:

– Was weist der Test nach? Hierbei kann es sich beispielsweise um den Nachweis einer bestimmten Genvariante oder eines Sets bestimmter Genvarianten handeln, um die Konzentration bestimmter Proteine oder Metabolite in Körperflüssigkeiten, oder um bildgebende Verfahren zum Nachweis von Krebsfrühstadien.

– Über welche Krankheit soll eine Aussage getroffen werden?

– In welcher Population wird die Analyse durchgeführt? Es können z. B. bereits Erkrankte mit klinischen Symptomen, Risikopersonen mit familiärer Vorbelastung, oder die allgemeine Bevölkerung untersucht werden.

– Welchem Zweck soll der Test dienen, wofür soll er eingesetzt werden? Möglichkeiten umfassen z. B. Bestätigung oder Ausschluss einer Verdachtsdiagnose bei bereits erkrankten Personen; prädiktive Tests und Suszeptibilitätstests bei asymptomatischen Personen, bei denen das Vorliegen einer genetischen Disposition zur Erkrankung vermutet wird; Analyse des Überträgerstatus für eine rezessiv vererbte Krankheit; Pränataltests; Populationsscreening.

Eine genaue Spezifizierung ist deshalb essenziell, weil je nach Spezifikation andere Daten erhoben werden müssen, weil aber auch unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe an die einzelnen Kriterien je nach Zweck des Tests angelegt werden müssen. Dies bedeutet auch, dass ein Test, der für eine bestimmte Population und einen bestimmten Verwendungszweck positiv bewertet wurde (z. B. Suszeptibilitätstest in Personen mit familiärer Vorbelastung), ggf. anders bewertet werden muss bzw. andere Anforderungen erfüllen muss, wenn er für ein allgemeines Bevölkerungsscreening eingesetzt werden soll.

Eine vollständige (und ressourcenintensive) Evaluation nach dem zuvor genannten Schema für alle Tests mag zwar wünschenswert sein, dürfte aber nicht für alle Tests möglich und erforderlich sein. Insbesondere für sehr seltene, monogenetische Erbkrankheiten wird eine vollständige, systematische Bewertung nicht erforderlich sein, sondern könnte sich auf ausgewählte Aspekte fokussieren und damit weniger aufwendig gestaltet werden. Dies setzt aber auch voraus, dass eine (möglichst systematische) Vorausschau durchgeführt wird, welche Tests in der nächsten Zeit für eine Bewertung relevant werden könnten („horizon scanning“). Eine Vorausschau für Gentests ergab, dass in den nächsten Jahren Evaluationsbedarf vor allem für Tests im Kontext von Krebserkrankungen (insbesondere Krebs, Dickdarm und Prostata) sowie pharmakogenetische Tests bestehen dürfte (Storz et al. 2007). Zudem müssen Kriterien entwickelt und angewendet werden, um diejenigen Tests zu identifizieren, die mit hoher Priorität einer vollständigen Evaluation unterzogen werden sollten (Zimmern/Kroese 2007). So orientiert sich beispielsweise das US-amerikanische (EGAPP) sich bei der Priorisierung an folgenden Kriterien:

– Kriterien mit Bezug zur Krankheitslast: Prävalenz und Inzidenz der Krankheit bzw. Anzahl der zu untersuchenden Personen; Schwere der Krankheit; Assoziationsgrad zwischen Testergebnis und Krankheit; Verfügbarkeit von wirksamen Interventionen; Relevanz des Tests für Entscheidungsträger (ärztliches Personal, Krankenkassen, Gesundheitspolitik).

– Kriterien mit Bezug zur Gesundheitsversorgung: Verfügbarkeit des Tests in der klinischen Praxis; Wahrscheinlichkeit der unangemessenen Anwendung des Tests; mögliche Wirkung einer Bewertung des Tests auf seine Nutzung in der Gesundheitsversorgung.

– Sonstige Kriterien: Datenverfügbarkeit für die Bewertung; Bewertung bereits durch andere Einrichtungen in Bearbeitung/Vermeidung von Doppelarbeit; Passfähigkeit zum Portfolio der Einrichtung.

1.3 Forschungsagenda für die Bewertung von neuen Testverfahren

Die zuvor dargelegte Vorgehensweise zur Bewertung neuer biomarkerbasierter Testverfahren kann einsetzen, sobald Biomarker identifiziert und Prototypen entsprechender Testverfahren entwickelt sind. Dies erfolgt üblicherweise im Forschungskontext und bildet die Voraussetzung für die anschließende Überführung in die klinische Anwendung (Ozdemir et al. 2007). Um diese neuen biomarkerbasierten Testverfahren nun im Hinblick auf ihre klinische Anwendbarkeit und Anwendung nach dem zuvor vorgestellten Schema bewerten zu können, sind umfangreiche Daten und Wissensbestände erforderlich, die zunächst nicht oder nur rudimentär vorliegen. Somit muss die erforderliche Evidenz schrittweise aufgebaut werden. Dies dürfte sich über einen mehrjährigen Zeitraum hinziehen, ist nur durch eine multi- und interdisziplinäre Herangehensweise möglich, erfordert auch die Mitwirkung einer Vielzahl von Akteuren im Gesundheitswesen (Avard et al. 2006) und ist zudem eng mit Entscheidungsträgern bzw. Entscheidungsprozessen zu verzahnen.

Im Folgenden wird zunächst eine Forschungsagenda vorgestellt, die – idealerweise – abgearbeitet werden müsste, um die erforderlichen Informationen für das zuvor genannte Bewertungsschema bereitzustellen. Sie orientiert sich an einer Forschungsagenda, die erstmals 2007 für die Schaffung einer Wissensbasis für genombasierte Tests zusammengestellt wurde (Khoury et al. 2007), im Rahmen dieser Studie aber auf biomarkerbasierte Testverfahren (einschließlich genombasierter Tests) erweitert wurde. Die Agenda ist in vier Forschungstypen gegliedert, die sich nach den vorherrschenden Forschungsfragen und -ansätzen unterscheiden. Eine strikte zeitliche Aufeinanderfolge der vier Typen oder einen linearen Zusammenhang gibt es nicht. Vielmehr gehen die Forschungstypen fließend ineinander über und müssen häufig wohl auch – in Abhängigkeit vom neugenerierten Wissen – in iterativen Schleifen durchlaufen werden, wobei das Wissen in jedem Durchlauf weiter vertieft, verfeinert und besser empirisch abgesichert wird.

1.3.1 T1: Entwicklung eines prototypischen Tests nach Entdeckung eines Biomarkers

Diese Phase beginnt nach der Entdeckung eines Biomarkers und zielt auf die Entwicklung eines prototypischen Tests oder Verfahrens ab, das in der Klinik eingesetzt werden soll.

Im Mittelpunkt steht die Entwicklung und Standardisierung des Testverfahrens und die Ermittlung seiner analytischen Validität, d. h. der Charakterisierung seiner Leistungsfähigkeit in Bezug auf analytische Sensitivität (z. B. Empfindlichkeit, Trefferquote), analytische Spezifität

(Zuverlässigkeit der Erkennung der Messgröße, Grad der Unterscheidung zwischen ähnlichen Messgrößen) und Robustheit des Tests. So wurden beispielsweise in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen, die – zunächst unzureichende – Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit neuen Testplattformen (z. B. arraybasierten Verfahren (Pompanon et al. 2005)) zu verbessern, Qualitätsanforderungen festzulegen und Standards zu implementieren, die eine hohe Qualität der Analyse gewährleisten. Gerade bei Testverfahren, in denen nur die Kombination von zwei oder mehreren gleichzeitig positiven Befunden eine Aussage erlaubt, müssen teilweise noch höhere Anforderungen an die Testgütekriterien gestellt werden, da ungünstige Werte sich in solchen Fällen addieren oder gar multiplizieren.

Zwar liegen Daten zur analytischen Validität in der Regel bei den Entwicklern bzw. Herstellern vor und sie sind auch den Zulassungsbehörden mit dem Ziel der Erteilung des CE-Zeichens gemäß der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie zur Bewertung vorzulegen. Anderen Akteuren, die an einer Bewertung der analytischen Validität eines Verfahrens – bzw. an einer vergleichenden Analyse verschiedener Verfahren – interessiert sind, wird die Bewertung aber dadurch erschwert, dass die entsprechenden Daten kaum veröffentlicht werden (Khoury et al. 2007). Zudem sind für die Ermittlung eines korrekten Testergebnisses nicht allein die technischen Spezifikationen des Tests relevant. Vielmehr spielen auch Verfahren der Qualitätssicherung bei der Durchführung der jeweiligen Analysen, die Erfüllung der Anforderungen an die Qualifikation des durchführenden Personals, die sächliche Ausstattung der Einrichtung und die dort implementierten Organisationsabläufe eine wesentliche Rolle. Durch eine entsprechende Zertifizierung bzw. Akkreditierung der testdurchführenden Labors könnten hier Mindeststandards gesetzt werden. Diese Aspekte können bei bereits breiter eingesetzten Verfahren durch Ringversuche ermittelt werden, die im Rahmen der Qualitätssicherung durchgeführt werden. Weitere Informationen liefern beispielsweise auch Meldungen von Vorkommnissen und korrektiven Maßnahmen an die zuständigen Überwachungsbehörden bei In-vitro-Diagnostika, die nach der IVD-Richtlinie zugelassen wurden (z. B. Siekmeier et al. 2008; Siekmeier/Lütz 2006).

Darüber hinaus ist es in dieser Phase auch erforderlich, erste Abschätzungen zur klinischen Validität, d. h. zur klinischen Sensitivität, klinischen Spezifität und zu positiven und negativen Vorhersagewerten vorzunehmen. Sensitivität (z. B. Trefferquote, Wahrscheinlichkeit, mit der Merkmalsträger identifiziert werden) und Spezifität (Eignung, Gesunde und Kranke zuverlässig zu unterscheiden) sollen beide möglichst hoch sein, stehen aber auch in einem Abhängigkeitsverhältnis zueinander: Eine hohe Wahrscheinlichkeit, richtig Positive zu identifizieren (Sensitivität), geht meist mit einem erhöhten Risiko von falsch Positiven (reduzierte Spezifität) einher. Je nach der klinischen Fragestellung kann es jedoch besonders wichtig sein, z. B. falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, etwa wenn eine falsche Zuweisung einer Person zur Gruppe der Risikopatienten bei diesen erhebliche Ängste auslösen könnte oder massive medizinische Eingriffe nach sich ziehen würde. In diesem Fall würde ein Test mit besonders hoher Spezifität gewählt werden, auch wenn dabei ein gewisser Mangel an Sensitivität in Kauf genommen werden müsste.

Neben Sensitivität und Spezifität des Tests interessieren in der klinischen Praxis die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Testergebnisse, d. h. der positive Voraussagewert (Wie sicher zeigt ein positiver Test das Vorliegen einer Erkrankung an?) und der negative Voraussagewert (Wie zuverlässig schließt ein negatives Resultat die Krankheit aus?). Beide Voraussagewerte hängen mit der Sensitivität und Spezifität des Tests zusammen, aber auch mit der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Stichprobe. In Kollektiven mit einem hohen Anteil erkrankter Personen (hohe Prävalenz) ist ein positives Testergebnis verlässlicher als in einem Kollektiv mit einem geringen Anteil erkrankter Personen (niedrige Prävalenz).

Deshalb werden zumindest Informationen zur Prävalenz der mit diesem Test erfassten Krankheit in der Zielgruppe des Tests bzw. in der allgemeinen Bevölkerung sowie der Prävalenz der relevanten Biomarker, ggf. differenziert nach ethnischen Gruppen, benötigt (Kohane et al. 2006). Wesentliche Instrumente sind beobachtende Studien in Populationen sowie klinische Studien. Die beobachtenden Studien zielen darauf ab, den Beitrag der Faktoren, die durch die Biomarker abgebildet werden, zum Krankheitsgeschehen zu quantifizieren und die Höhe des Risikos zu ermitteln. In den beobachtenden Studien wird die Häufigkeit des Vorkommens der Biomarker in den Populationen ermittelt, die Korrelation von Biomarker und Phänotyp, die Abschätzung von Erkrankungsrisiken bei Vorliegen bestimmter Biomarkerprofile sowie die Untersuchung von Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen. Klinische Studien sind insbesondere für pharmakogenetische Tests sowie für Biomarker, die die Auswahl von Therapieoptionen unterstützen sollen, die Instrumente der Wahl für die Generierung der erforderlichen Daten.

Die für eine erste Abschätzung der klinischen Validität erforderlichen Daten werden beispielsweise für DNA-Polymorphismen künftig in zunehmendem Maße der Literatur entnommen werden können, die die Ergebnisse aus sehr großen genomweiten Assoziationsstudien sowie entsprechenden Metaanalysen zusammenfasst. Allerdings ist hierbei wichtig, dass nur qualitativ hochwertige Studien in die Ana-lyse einbezogen werden. Teilweise werden entsprechende Informationen aber noch nicht vorliegen, sodass auch in dieser Phase kleinere beobachtende oder klinische Studien erforderlich sein werden, die in T2 in größerem Maßstab fortgeführt werden müssten.

Der Großteil der aktuell stattfindenden translationalen Forschung mit Relevanz für die individualisierte Medizin ist dieser Phase zuzuordnen.

1.3.2 T2: Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien für Anwendungen

T2-Forschung setzt in der Regel dann ein, wenn die analytische Validität erwiesen wurde und die Ergebnisse aus

orientierenden Studien zur klinischen Validität für die Testentwickler so vielversprechend erscheinen, dass sich eine Weiterentwicklung lohnt.

Die Forschung in dieser Phase zielt darauf ab, evidenzbasierte Leitlinien für die praktische Anwendung der Verfahren zu entwickeln. Hierzu sind die Nutzen und Risiken des neuen Verfahrens in sich schrittweise vergrößerndem Maßstab zu ermitteln, um letztlich den klinischen Nutzen im Kontext eines breiten Spektrums an ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Aspekten bewerten zu können. Entsprechende Forschung kann sehr lange Zeiträume in Anspruch nehmen, insbesondere, wenn es sich um seltene Krankheiten bzw. Biomarkerkombinationen handelt, für die es schwierig ist, genügend große Fallzahlen für eine fundierte Bewertung zusammenzubekommen.

Eine wesentliche Bedeutung kommt auch den institutionellen Kontexten zu, in denen die Wissensbasis für evidenzbasierte Leitlinien schrittweise generiert wird. Beispielsweise erfolgt genetische Diagnostik in den Niederlanden und in Großbritannien, überwiegend an einer geringen Zahl von Zentren mit großem Einzugsbereich (6367). Sie bringen wegen ihrer Größe, ihrer sächlichen und personellen Ausstattung günstige Voraussetzung dafür mit, die erforderlichen Daten für die Beurteilung der klinischen Validität und des klinischen Nutzens generieren, sammeln und angemessen auswerten zu können. Hingegen ist die Landschaft in Deutschland stärker fragmentiert. Neben Universitätskliniken und klinisch-genetischen Zentren erfolgt ein wesentlicher Teil auch durch niedergelassene Ärzte und diagnostische Labors ohne Anbindung an relevante Forschungseinrichtungen (Schmidtke et al. 2007, S. 26). Um unter diesen Bedingungen dennoch eine systematische und koordinierte Wissensgenerierung zu erreichen, sind spezielle Maßnahmen erforderlich. Dies können spezialisierte Zentren, multizentrische Studien unter Beteiligung derjenige Einrichtungen, die aufgrund ihrer Größe, ihrer sächlichen und personellen Ausstattung die entsprechenden Voraussetzungen für eine erfolgreiche Mitwirkung mitbringen, aber auch Modellversuche (z. B. mit Kofinanzierung von Krankenkassen) o. Ä. sein.

Allerdings ist zu konstatieren, dass eine evidenzbasierte Entwicklung von Leitlinien für Untersuchungsverfahren, die sich in Frühphasen der klinischen Anwendung befinden, bislang nur in seltenen Fällen erfolgt bzw. pragmatisch überhaupt möglich ist. Biomarkerbasierte Tests für Krebserkrankungen gehören zu den am weitesten entwickelten Anwendungen der individualisierten Medizin. Eine Analyse beispielsweise der Genese von Leitlinien für die die Testung der Allele BRCA1/2 bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs zeigt jedoch, dass dieser Prozess tatsächlich überwiegend auf Expertenkonsens basierte, jedoch weniger auf der auch formal korrekten Prüfung und Synthese der wissenschaftlichen Evidenz (Burke/Press 2006). Damit unterscheidet sich die individualisierte Medizin aber nicht grundlegend von anderen Bereichen der Medizin, in denen der Prozess der Leitlinienentwicklung nicht standardisiert ist (Wilson 2006). Dennoch ist die Notwendigkeit zur Evidenzbasierung breit anerkannt und wird auch angestrebt. Dieser Anspruch wird sich am ehesten für Untersuchungsverfahren für häufige Krankheiten realisieren lassen, da hier die Evidenzbasis größer ist, während für seltene Krankheiten allein aus untersuchungspraktischen Gründen die Ermessensspielräume wohl größer bleiben müssen (Schmidtke et al. 2007, S. 121).

1.3.3 T3: Breite Einführung leitliniengerechter Behandlungsverfahren in die medizinische Versorgung

In den letzten Jahren ist das Bewusstsein deutlich gewachsen, dass es nicht ausreicht, evidenzbasierte klinische Leitlinien zu entwickeln, sondern dass es zusätzlicher Anstrengungen bedarf, sie tatsächlich in der allgemeinen medizinischen Versorgung zu implementieren, sodass letztlich in der Breite eine leitliniengerechte Behandlung im klinischen Alltag erfolgt. Dabei besteht wiederum Forschungsbedarf, um die Wissensbasis für einen erfolgreichen Implementierungsprozess zu schaffen. Forschungsfragen umfassen

- Verbreitungsforschung: Wie kann die Kenntnis über leitliniengerechte Behandlungsverfahren beschleunigt verbreitet werden?
- Implementierungsforschung: Wie können die in den Leitlinien dargelegten neuen Interventionen in bestehende Behandlungsverfahren, Strukturen, Organisationen und Abläufe integriert werden?
- Diffusionsforschung: Inwieweit werden die Interventionen von den jeweiligen Interessensgruppen tatsächlich angenommen und angewendet? Hierzu gehören auch der Einfluss von Marketing und Werbung, Gesetze und Regulierungen, Politik und Strategien von Berufsverbänden, Krankenversicherungen und anderen Akteuren, aber auch das Nutzungs- und Gesundheitsverhalten von Patientinnen und Patienten.

Weitere Forschungsfragen betreffen beispielsweise die Aus- und Fortbildung des medizinischen Personals, die Entwicklung der Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung sowie Informationssysteme und die Einbindung von Interessensgruppen und Stakeholdern in entsprechende Implementierungsprozesse.

Während in T2 die klinische Validität und der klinische Nutzen unter idealisierten Bedingungen von kontrollierten klinischen Studien bewertet werden, zielt Forschung in T3 darauf ab, den klinischen Nutzen der Intervention unter „realen Alltagsbedingungen“ zu ermitteln bzw. Wege aufzuzeigen, wie dieser Nutzen unter realen Alltagsbedingungen erreicht werden kann. Hierfür wird das Instrument des „natural settings trial“ vorgeschlagen (Freund et al. 2004), das eine Mittelstellung zwischen kontrollierten klinischen Studien im Forschungskontext und der Alltagsanwendung in der klinischen Praxis einnimmt. Es soll insbesondere dann zur Anwendung kommen, wenn Daten zur analytischen und klinischen Validität der Testverfahren unter kontrollierten Bedingungen ermittelt und Maßnahmen zur Minimierung von Risiken und Fehlanwendungen bereits bekannt sind, nun aber eine Ausweitung der Untersuchungsverfahren von Spezialein-

richtungen in die allgemeine Praxis, von genau definierten Patientenpopulationen auf größere Zielgruppen erfolgen oder der Test für einen anderen Zweck eingesetzt werden soll. Für die meisten genombasierten Anwendungen ist dieses Stadium noch nicht erreicht, ggf. mit Ausnahme der BRCA1/2-Testung für Brust- und Eierstockkrebs.

1.3.4 T4: Nachweis der Effekte auf der Populationsebene

Ziel der Forschungsarbeiten in der Phase T4 ist es nachzuweisen, inwieweit tatsächlich die Gesundheit der Zielgruppe verbessert wird, inwieweit die intendierten Gesundheitseffekte und Ziele tatsächlich erreicht werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die durch die Intervention angestrebten Ziele deutlich danach unterscheiden können, ob sie aus der Sicht von Patienten und ihren Angehörigen, Risikopersonen, Leistungserbringern, Kostenträgern (Privatpersonen, gesetzliche und private Krankenkassen, öffentliche Akteure), Behörden, „Public-Health"-Verantwortlichen oder der gesamten Bevölkerung formuliert werden. Dementsprechend können Effekte auf Makro-, Meso- und Mikroebene Gegenstand der Forschungsarbeiten sein: Auf der Makroebene könnten beispielsweise die Effekte auf den Gesundheitszustand der Bevölkerung anhand von Indikatoren wie Krankheitsinzidenz, Mortalität und Morbidität sowie von Indikatoren für die Lebensqualität ermittelt werden. Auf der Mesoebene könnten beispielsweise Kosten-Wirksamkeits-Analysen sowie Studien, die die Qualität der Versorgung bei bestimmten Typen von Leistungserbringern ermitteln, durchgeführt werden. Auf der Mikroebene geht es hier z. B. um Auswirkungen auf das Arzt-Patienten-Verhältnis.

Hierzu zählen auch Studien zu ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen, die in sehr frühen Phasen der Entwicklung im wesentlichen nur eine „Problembenennung" sein können, mit zunehmender Verbreitung der Untersuchungsverfahren aber deutlich darüber hinausgehen sollten. So könnten beispielsweise empirische Daten zum Ausmaß und den Folgen ausgewählter Aspekte (z. B. Diskriminierung) erhoben werden, und auch zu wirksamen Interventionen, mit denen diesen Folgen verringert werden können.

1.4 Maßnahmen

Beim derzeitigen Entwicklungsstand der biomarkerbasierten individualisierten Medizin liegt der Fokus auf translationaler Forschung, die auf die Gewährleistung der analytischen und klinischen Validität abzielt und somit Forschung der zuvor skizzierten Typen 1 und 2 umfasst. Geht man davon aus, dass in den kommenden Jahren die Zahl der biomarkerbasierten Tests und Untersuchungsverfahren, die sich am Übergang von der Forschung in die klinische Nutzung befinden, zunehmen wird, sollten sich Maßnahmen bevorzugt richten auf

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

1.4.1 Maßnahmen zur Generierung der Wissensbasis

Maßnahmen zur Generierung der Wissensbasis zur Bewertung von neuen Test- und Untersuchungsverfahren richten sich bevorzugt auf die Ressourcenbereitstellung und den Kapazitätsauf- und -ausbau für entsprechende Forschungsarbeiten und Bewertungsprozesse. Sie zielen vor allem darauf ab, eine Bewertung von biomarkerbasierten Tests und Untersuchungsverfahren früh, in breiterem Umfang und hohen methodischen Standards entsprechend durchzuführen und auch die Methodenentwicklung voranzutreiben. Von besonderer Bedeutung ist auch, die Forschungsarbeiten so zu konzipieren, dass sie geeignet sind, Antworten auf entscheidungsrelevante Fragen zu geben. Hierfür ist die Einbindung entsprechender Stakeholder und Entscheidungsträger von großer Bedeutung.

International sind entsprechende Aktivitäten zum Teil institutionalisiert worden. So wurde beispielsweise in den USA 2004 die Initiative „Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)" gestartet mit dem Ziel, einen koordinierten, systematischen Prozess für die Evaluierung von Gentests und anderen genombasierten Anwendungen zu unterstützen, die am Übergang von der Forschung in die klinische und „Public-Health"-Nutzung in den USA sind (http://www.egappreviews.org/). In Canada werden solche Bewertungen im Rahmen des Health Technology Assessments von AETMIS durchgeführt.

Aber auch internationale, interdisziplinäre Konsortien sind in diesem Bereich tätig. In der EU wird u. a. von der Europäischen Kommission das Public Health Genomics European Network (PHGEN; http://www.phgen.nrw.de) gefördert. Es wurde unter Leitung des Landesinstituts für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW (lögd) in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Public Health Genomics (DZPHG) an der Fachhochschule Bielefeld und der Public Health Genetics Unit (PHGU) in Cambridge, Großbritannien etabliert. In ihm sind alle Mitgliedstaaten der EU, die EU-Beitrittsländer sowie EFTA-EEA-Länder vertreten. Zudem ist es mit anderen, für die Public Health Genomics relevanten EU-Projekten wie etwa Euro-Gentest, Orphanet, PHOEBE, EUnetHTA oder NuGO sowie mit bestehenden regionalen und nationalen Initiativen und Institutionen wie WHO, WTO, OECD, STOA, AETMIS, CDC Office of Genomics and Disease Prevention, GRaPHInt, HumGen, TOGEN oder UK DNA Banking Network vernetzt (Brand/Brand 2007; Wagenmann 2007). Es gibt auch krankheitsspezifische Konsortien, wie z. B. das interdisziplinäre Konsortium INHERIT BRCA (INterdisciplinary HEalth Research International Team on BReast CAncer susceptibility), in dem unter kanadischer Leitung internationale Experten aus verschiedenen Wissenschaftsdisziplinen mit Leistungserbringern, Krankenkassen und Patientengruppen

zusammenarbeiten und zudem mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und anderen Europäischen Netzwerken kooperieren (Avard et al. 2006).

Darüber hinaus können verschiedene Fördermaßnahmen der translationalen Forschung genutzt werden. Im Folgenden wird eine Übersicht über entsprechende Maßnahmen für Deutschland gegeben, die jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. In den letzten Jahren wurden in Deutschland in der Gesundheitsforschung zahlreiche Maßnahmen initiiert, die auf die Stärkung der translationalen Forschung, d. h. der Übertragung der Erkenntnisse von der Grundlagenforschung in die medizinische Versorgung abzielen. Zu den Akteuren zählen unter anderen das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), die Helmholtz-Gemeinschaft, die deutsche Forschungsgemeinschaft, Stiftungen u. a. Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über Maßnahmen und Instrumente gegeben, die der translationalen Forschung generell dienen und fallweise auch von Relevanz für die biomarkerbasierte individualisierte Medizin sein könnten. Danach werden Maßnahmen mit besonderer Relevanz für die biomarkerbasierte individualisierte Medizin dargestellt.

Die Maßnahmen und Instrumente, die der translationalen Forschung generell dienen und fallweise auch von Relevanz für die biomarkerbasierte individualisierte Medizin sein könnten, umfassen

- Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren an Universitätsklinika;
- Translationale klinische Forschungszentren;
- Klinische (kommerzielle und nichtkommerzielle) Studien und deren infrastrukturelle Unterstützung durch Studienzentren;
- Instrumenten- und Methodenentwicklungen für die patientenorientierte medizinische Forschung;
- Kompetenznetze der Medizin;
- Versorgungsforschung;
- Verträge zwischen Krankenkassen und einzelnen Leistungserbringern, Verträge zwischen Krankenkassen und z. B. Pharmaindustrie zur neuartigen Aufteilung der Kostenrisiken neuer Untersuchungs- und Behandlungsverfahren, Modellversuche.

Diese Maßnahmen werden im Folgenden den zuvor skizzierten Forschungstypen zugeordnet und kurz charakterisiert (Förderer sind in Klammern genannt):

Maßnahmen für den Forschungstyp T1/T2: Entwicklung prototypischer Tests, Entwicklung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien

- Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren an Universitätsklinika (BMBF): Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (IFB) sind an Medizinischen Fakultäten von Universitätskliniken angesiedelt und sollen in wichtigen Krankheitsbereichen eine engere Verknüpfung von grundlagenbezogener und patientenbezogener klinischer Forschung herstellen. Die Zentren sollen das Profil der Medizinischen Fakultät und des zugehörigen Universitätsklinikums prägen. Zurzeit werden zwei IFB über einen Zeitraum von fünf Jahren vom BMBF mit insgesamt 25 Mio. Euro/Zentrum gefördert: Dies sind ein Zentrum für Schlaganfallforschung an der Charité Berlin und ein Zentrum für Transplantationsforschung an der Medizinischen Hochschule Hannover. Eine Ausweitung auf bis zu weitere sechs Zentren ist ab Mitte 2008 geplant.
- Translationale klinische Forschungszentren (Helmholtzgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe): In den letzten Jahren wurden mehrere translationale klinische Forschungszentren geschaffen, die in institutionalisierter Form die Lücke zwischen Grundlagenforschung und patientenorientierter klinischer Forschung schließen sollen. Sie zeichnen sich durch Interdisziplinarität, „kurze Wege“ zwischen Grundlagenforschung, präklinischer und klinischer Forschung, Karrieremöglichkeiten für translationale Forscher sowie finanzielle und organisatorische Unterstützung von nichtkommerziellen klinischen Studien aus. Es können aber auch klinische Studien in Kooperation mit und finanzieller Beteiligung von Industriepartnern durchgeführt werden. Zudem ist eine umfassende Beratung, medizinische Versorgung und psychosoziale Betreuung der Patientinnen und Patienten gewährleistet. Beispiele für solche translationalen klinischen Forschungszentren sind (Dorn 2007): Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg, eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums, der Universitätsklinik Heidelberg und der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach; das Experimental and Clinical Research Center in Berlin als gemeinsame Einrichtung der Charité Berlin und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie; das auf Pneumologie ausgerichtete Comprehensive Pneumology Center als gemeinsame Einrichtung des Helmholtz Zentrums München, der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Asclepios Fachkliniken für Lungenerkrankungen Gauting, sowie von der Deutschen Krebshilfe unterstützte Comprehensive Cancer Centers, beispielsweise in Tübingen, Freiburg, Ulm, Köln und Dresden.
- Klinische (kommerzielle und nichtkommerzielle) Studien und deren infrastrukturelle Unterstützung durch Studienzentren (BMBF, DFG, Industrie): Seit 2005 werden von BMBF und DFG gemeinsam klinische Studien unabhängig von thematisch eingegrenzten Förderprogrammen mit einem Budget von insgesamt 20 Mio. Euro/Jahr gefördert. Gefördert werden nichtkommerzielle klinische Studien zu pharmakologischen Therapieverfahren (BMBF); nichtkommerzielle klinische Studien zur nichtpharmakologischen Therapie (DFG); Diagnosestudien (DFG); Prognose-Studien (DFG); kontrollierte Studien zur Sekundärprävention (DFG); systematische Reviews von klinischen Studien nach internationalen Standards (BMBF). Durch die BMBF-Fördermaßnahme „Klinische Studienzentren“ soll eine nachhaltige Infrastruktur für die Koordina-

tion nichtkommerzieller, wissenschaftsinitiierter klinischer Studien und kommerzieller klinischer Studien etabliert, die methodische Studienkompetenz ausgebaut und die beteiligten Kliniken mit den für die Durchführung klinischer Studien erforderlichen Ressourcen ausgestattet werden. Im Förderzeitraum 1998 bis 2011 werden insgesamt 37 Vorhaben vom BMBF mit 43 Mio. Euro gefördert.

– Instrumenten- und Methodenentwicklungen für die patientenorientierte medizinische Forschung (BMBF): Multizentrische klinische interventionelle Therapiestudien, große prospektive Kohortenstudien sowie der Aufbau von klinischen Patientenregistern, Biomaterialbanken und die klinische bzw. genetische Epidemiologie stellen hohe methodische, informationstechnologische und organisatorische Anforderungen. Es wird die projektübergreifende Bearbeitung methodischer Fragestellungen zur Schaffung einheitlicher Qualitätsstandards gefördert. Die Ergebnisse sollen dann von nationalen Kompetenznetzen, klinischen Studienzentren, multizentrischen klinischen Studien genutzt werden können. Förderfähig sind unter anderem methodische Aspekte bei der Umsetzung molekular medizinischer Erkenntnisse im Rahmen klinischer Studien (z. B. Validierungsverfahren).

Maßnahmen für den Forschungstyp T2/T3: Entwicklung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien, Transfer in die Versorgung

– Kompetenznetze der Medizin (BMBF): Die BMBF-Fördermaßnahme „Kompetenznetze in der Medizin“ fördert die krankheitsspezifische Kooperation zwischen universitäre Forschungseinrichtungen, Allgemeinkrankenhäuser, niedergelassene Ärzte, Unternehmen und oft auch Patientenorganisationen. Durch diese Strukturen soll der Transfer der Forschungsergebnisse in die Patientenversorgung beschleunigt werden. Im Zeitraum 1999 bis 2007 wurden insgesamt 17 krankheitsbezogen Kompetenznetze mit insgesamt 210 Mio. Euro gefördert, darunter fünf zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, vier zu Infektionskrankheiten, drei zu Krebs, drei zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zwei zu chronischen Entzündungen.

Maßnahmen für den Forschungstyp T3/T4: Transfer in die Versorgung, tatsächliche Zielerreichung

– Versorgungsforschung (BMBF, Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen): Von 2000 bis 2007 haben das BMBF und die Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen gemeinsam mit insgesamt 6 Mio. Euro 30 Vorhaben zur Versorgungsforschung mit Schwerpunkt auf chronischen Erkrankungen gefördert. Ab 2008 erfolgt die Förderung der versorgungsnahen Forschung gemeinsam durch BMBF, Deutsche Rentenversicherung und die Spitzenverbände der gesetzlichen und der privaten Krankenkassen zum Thema „Chronische Krankheiten und Patientenorientierung“.

– Mit dem Ziel, Daten zu gewinnen, die gesetzlichen Krankenkassen eine Beurteilung neuer Leistungen nach den im Sozialgesetzbuch V vorgegebenen Kriterien ermöglichen, stehen den Krankenkassen weitere Instrumente zur Verfügung, wie z. B. Abschluss von entsprechenden Verträgen mit einzelnen Leistungserbringern, Abschluss von Verträgen zur neuartigen Aufteilung der Kostenrisiken, z. B. zwischen Pharmaindustrie und Krankenversicherung (Hughes 2007), Beteiligung an Modellversuchen u. a.

Zum anderen wurden in den letzten Jahren Maßnahmen initiiert, die spezifisch auf die Translation und Validierung von Anwendungen und Verfahren der biomarkerbasierten Medizin abzielen. Dies sind:

– Integrierte Verbünde der medizinischen Genomforschung NGFN-Plus;

– Innovationsallianzen der medizinischen Genomforschung NGFN-Transfer;

– Förderschwerpunkt Molekulare Diagnostik;

– Forschungsverbünde zum Thema „Molekulare Bildgebung in der Medizin – MoBiMed“.

Diese Maßnahmen werden im Folgenden den zuvor skizzierten Forschungstypen zugeordnet und kurz charakterisiert (Förderer sind in Klammern genannt).

Biomarkerspezifische Maßnahmen für den Forschungstyp T1/T2: Entwicklung prototypischer Tests, Entwicklung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien

– Integrierte Verbünde der medizinischen Genomforschung NGFN-Plus (BMBF): Als Nachfolgeaktivität der Förderung des Nationalen Humangenomforschungsnetzes werden vom BMBF integrierte Verbünde der medizinischen Genomforschung (NGFN-Plus) und darauf aufbauende Innovationsallianzen der medizinischen Genomforschung (NGFN-Transfer) gefördert. Die integrierten Verbünde können auf grundlagennahe Genomforschung oder auf medizinisch-klinisch anwendungsorientierte Genomforschung ausgerichtet sein. Sie zielen auf die Identifizierung, Validierung und Funktionsanalyse von krankheitsassoziierten Genen und Proteinen einschließlich der Verifizierung in Populationsstudien ab. In die integrierten Verbünde können Methoden- und Technologieentwicklung, Nachweise des prinzipiellen Funktionierens der Ansätze z. B. in Tiermodellen oder systembiologische Ansätze sowie ggf. auch Untersuchungen zu Implikationen von Ergebnissen der Humangenomforschung für die öffentliche Gesundheit („public health genetics“) integriert werden.

– Innovationsallianzen der medizinischen Genomforschung NGFN-Transfer (BMBF): Die Innovationsallianzen der medizinischen Genomforschung (NGFN-Transfer) dienen dem effizienten Transfer von Erkenntnissen aus der medizinischen Genomforschung in die medizinische und industrielle Anwendung. Hier sollen forschende Unternehmen, Hochschulen und außeruni-

versitäre Forschungseinrichtungen in enger Zusammenarbeit Ergebnisse aus der Forschung im Hinblick auf eine konkrete Anwendung in Medizin und Industrie weiterentwickeln, umsetzen und einer wirtschaftlichen Verwertung durch einen industriellen Partner zuführen. Gefördert werden sowohl die Weiterentwicklung von Forschungsergebnissen aus der Humangenomforschung in Richtung patentfähiger diagnostischer oder therapeutischer Produkte, als auch die Erarbeitung und Validierung innovativer Verfahren der funktionellen Genomforschung mit klarem Anwendungspotenzial für die medizinische bzw. industrielle Nutzung.

– Förderschwerpunkt Molekulare Diagnostik (BMBF): Es werden interdisziplinäre Verbundvorhaben gefördert, an denen sich klinische und theoretische Arbeitsgruppen aus universitären, außeruniversitären und industriellen Forschungseinrichtungen beteiligen. Ziel der Förderung ist es, den derzeitigen Engpass bei der Validierung von potenziellen Biomarkern zu überwinden und die Umsetzung der Ergebnisse der Grundlagenforschung zu einem medizinisch nutzbaren und wirtschaftlich verwertbaren Produkt oder Verfahren der molekularen In-vitro-Diagnostik zu beschleunigen. In den geförderten Projekten sollen innovative Biomarker durch Untersuchungen von Proben aus Biobanken und aus Patientenkohorten mit umfassender klinischer Charakterisierung validiert (Abklärung von Spezifität, Sensitivität und Reproduzierbarkeit, Durchführung von Ringversuchen) und spezifische Tests entwickelt werden. Die Projekte müssen Krankheitsbereiche betreffen, in denen eine Verbesserung der Diagnostik, Prognostik und Therapiekontrolle dringend erforderlich ist und Biomarker untersuchen, die aus klinischer Sicht benötigt werden. Die Verfügbarkeit eines neuen Biomarkers muss mit praktischen klinischen Konsequenzen verbunden sein.

– Forschungsverbünde zum Thema „Molekulare Bildgebung in der Medizin – MoBiMed“ (BMBF): Es werden interdisziplinäre Verbundvorhaben gefördert, an denen sich naturwissenschaftliche, ingenieurwissenschaftliche und medizinische Arbeitsgruppen aus universitären, außeruniversitären und industriellen Forschungseinrichtungen beteiligen. In den Verbünden sollen in Ausrichtung auf ein konkretes Krankheitsbild bereits vorhandene Ansätze für eine molekulare Bildgebung krankheitsbezogen weiter entwickelt und für eine Erfolg versprechende klinische Anwendung, z. B. in der Diagnostik oder Therapieüberwachung erschlossen werden. Mittel- bis langfristig soll eine Umsetzung in ein Verfahren oder Produkt möglich sein. Neben Methoden- und Geräteanpassungen sowie der Entwicklung und Anwendung innovativer molekularer Sonden wird auch die präklinische und klinische Validierung einer konkreten Anwendung in krankheitsrelevanten Tiermodellen bis hin zu klinischen Studien der Phase II gefördert. Ziel ist es, das spezifische Verfahren auf seine Eignung für Diagnose, Prognose und/oder Therapieüberwachung zu überprüfen.

Da die hier genannten Maßnahmen ganz überwiegend erst vor Kurzem begonnen wurden, konnte noch keine Analyse durchgeführt werden, welche Forschungsarbeiten mit Relevanz für die biomarkerbasierte individualisierte Medizin hier ggf. mit welchen Ergebnissen durchgeführt werden.

1.4.2 Maßnahmen zur Erschließung der Wissensbestände und zur Verbreitung der Bewertungsergebnisse

Zurzeit bestehen Hemmnisse darin, die weltweit generierten Daten von Relevanz für Bewertungsprozesse von biomarkerbasierten Tests und Untersuchungsverfahren überhaupt zu erschließen und in leichtnutzbarer Form aufzubereiten. Teilweise handelt es sich um Daten und Informationen, die üblicherweise nicht veröffentlicht werden bzw. der Geheimhaltung unterliegen. Dies trifft beispielsweise auf Daten zur analytischen Validität von Testverfahren zu, die meist nur bei den Entwicklern bzw. Herstellern vorliegen bzw. für die Zulassung in Dossiers bei den zuständigen Behörden eingereicht werden, wo sie allerdings der Geheimhaltung unterliegen (Khoury et al. 2007).

Zur Erhöhung der Transparenz und zur Erleichterung der Informationsbeschaffung wären auch – möglichst unabhängige – internetbasierte Datenbanken hilfreich, in denen Testanbieter und genaue Spezifikationen der angebotenen Tests hinterlegt sind. Zurzeit stehen ärztlichem Personal und Patienten häufig nur unvollständige, z. T. widersprüchliche und falsche Informationen über die angebotenen Tests zur Verfügung, die eine Beurteilung des möglichen Nutzens und die individuelle Entscheidung für oder gegen einen Test nicht ermöglichen. In den USA wird die für genombasierte Tests die Anlage eines öffentlich zugänglichen Registers in Erwägung gezogen, in das Testanbieter obligatorisch detaillierte Informationen hinterlegen müssen, die Ärzte und Patienten bei der Auswahl aus den angebotenen Tests unterstützen, indem sie eine Beurteilung ermöglichen, was konkret untersucht wird, welche Interpretationen aus dem Testergebnis ableitbar sind, und welche Evidenz dies stützen soll. Bereits existierende Angebote, die als Vorbild bzw. Orientierung dienen könnten, sind beispielsweise http://www.labtestsonline.org, http://www.orpha.net. und http://www.genetests.org.

Zum anderen wären Datenbanken, Metaanalysen und systematische Reviews in Anlehnung an die Cochrane-Reviews hilfreich, um die Fülle der einschlägigen wissenschaftlichen Publikationen zu erschließen, zu systematisieren, zu bewerten und auszuwerten. Ein Beispiel stellt die Datenbank HuGE Navigator (http://www.hugenavigator.net) dar, die Dokumente mit Relevanz für die genetische Epidemiologie und damit für die Bewertung der klinischen Validität zur Verfügung stellt und aufbereitet (Bracken 2005; Yu et al. 2008).

Schließlich ist die Erarbeitung und Verbreitung zielgruppenorientierter Informationen über die Ergebnisse entsprechender Bewertungsprozesse erforderlich, damit sie in Entscheidungen auf Mikro-, Meso- und Makroebene

einfließen können. Insbesondere wären zum gegenwärtigen Zeitpunkt Informationen für ärztliches Personal und Patienten erforderlich, die auf den noch unzureichenden Nachweis der analytischen und klinischen Validität und des klinischen Nutzens von neuen, bereits auf dem Markt angebotenen Tests und Untersuchungsverfahren hinweisen (Melzer et al. 2008). Dies könnte durch wissenschaftliche und medizinische Fachgesellschaften, Krankenkassen und Einrichtungen der Patienteninformation, z. B. die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, erfolgen.

1.5 Regulatorische Maßnahmen

Die Marktzulassung von biomarkerbasierten Tests erfolgt auf der Basis der EU-Richtlinie für In-vitro-Diagnostika (98/79/EC; IVD-Richtlinie) bzw. dem deutschen Medizinproduktegesetz, das die Richtlinie in deutsches Recht umsetzt. Für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme von Medizinprodukten muss in einem Konformitätsverfahren nachgewiesen werden, dass das Produkt den in der Richtlinie bzw. dem Medizinproduktegesetz festgelegten Anforderungen entspricht. Sie sollen die Sicherheit aller mit dem Produkt in Kontakt tretenden Personen gewährleisten. Je nach Risikoeinstufung des Produkts wird das Konformitätsverfahren vom Hersteller des Produkt eigenverantwortlich durchgeführt oder unter Beteilung einer privatrechtlich tätigen unabhängigen Prüf- und Zertifizierungsstelle, einer sogenannte Benannten Stelle. Produkte, die die Anforderungen erfüllen, erhalten zur Dokumentation das CE-Kennzeichen und sind im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum frei verkehrsfähig.

Geht man davon aus, dass für eine sachgemäße Anwendung von biomarkerbasierten Tests in der Gesundheitsversorgung zumindest die analytische Validität, die klinische Validität sowie eine qualifizierte Durchführung des Tests und der Interpretation der Ergebnisse gewährleistet sein müssen, so werden diese Anforderungen durch das Medizinproduktegesetz nur teilweise abgedeckt:

– Analytische und klinische Validität: Zurzeit wird nur der Nachweis der analytischen Validität zur Voraussetzung für eine Marktzulassung gemacht. Zwar ist strittig, inwieweit die IVD-Richtlinie bereits in ihrer jetzigen Fassung den Nachweis der klinischen Validität verlangt, doch zeigt die Zulassungspraxis, dass diese Interpretation nicht umgesetzt wird.

– Qualifizierte Durchführung des Tests und Interpretation des Ergebnisses: Der Regelungsbereich der IVD-Richtlinie erstreckt sich nur auf die technische Leistungsfähigkeit mit dem Ziel der Produktsicherheit und Produktqualität, beinhaltet jedoch keine Regelungen zur fachgerechten Durchführung der Analysen und Tests und deren Interpretation. Dies müsste ggf. an anderer Stelle geregelt werden. Für Gentests wird ein (Fach-)Arztvorbehalt sowie die verbindliche Akkreditierung der die Tests durchführenden Labore für nötig erachtet (TAB 2005, S. 30). Dies sieht der im August 2008 vom Kabinett verabschiedete Entwurf für ein Gendiagnostikgesetz vor.

Ein weiterer Kritikpunkt an der derzeitigen Regelung richtet sich auf die Klassifikation von biomarkerbasierten Tests. In Europa werden die meisten Tests nicht im Anhang II der Richtlinie erfasst, sodass die Übereinstimmung des Produkts mit den Anforderungen der Richtlinie von den Herstellern in eigener Verantwortung vorgenommen werden können, ohne dass eine Benannte Stelle einzuschalten ist. In den USA, Kanada und Australien werden die meisten genetischen Tests jedoch in mittlere bis höhere Risikoklassen eingestuft, die neben dem Nachweis der analytischen Validität auch Daten zur klinischen Validität für eine Marktzulassung erforderlich machen kann. Als Kriterien für die Einstufung werden u. a. die Neuheit des Testverfahrens und das Fehlen von etablierten Alternativen, das Ausmaß, in dem die klinische Entscheidungsfindung allein vom Ergebnis dieses Tests abhängig ist (oder ob noch weitere entscheidungsunterstützende Informationen herangezogen werden können) und die mögliche Tragweite der sich anschließenden Interventionen herangezogen (Melzer et al. 2008). So hat beispielsweise die FDA im Juli 2007 einen Entwurf für eine Leitlinie für die Zulassung von Tests, den sogenannten in vitro diagnostischen multivariaten Indexassys veröffentlicht, die auf mehreren Biomarkern beruhen und patentierte Algorithmen beinhalten, die zur Auswertung eingesetzt werden. In diesem Entwurf werden zwei Klassen von Tests unterschieden: Für Tests der Klasse II, die lediglich diagnostisch bzw. prognostisch sind, ist eine retrospektive Validierung auf der Basis von Proben aus Biobanken ausreichend. Für Tests der Klasse III, die Entscheidungen unterstützen sollen, welche Therapien eingesetzt werden sollten, sind zusätzlich Daten aus kostenintensiveren (prospektiven) klinischen Studien erforderlich (Gewin 2007).

Es ist weitgehend Konsens, dass neue biomarkerbasierte Tests einer unabhängigen Bewertung ihrer analytischen und klinischen Validität unterzogen werden sollten, ehe sie in der Gesundheitsversorgung eingesetzt werden, wohingegen die gegenwärtige Regelung in der IVD-Richtlinie jedoch lediglich den Nachweis der analytischen Validität für eine Marktzulassung erfordert. Inwieweit hingegen eine mehr als inkrementelle Änderung und Anpassung der IVD-Richtlinie der geeignete Weg ist, um die Ziele zu erreichen, ist zwischen den und innerhalb der verschiedenen Interessensgruppen umstritten. Auch die Frage, ob genetischen Tests ein exzeptioneller Status zuzumessen ist, der eine Sonderbehandlung in Bezug auf die Regulierung dieser Art von Tests nach sich zieht, wird sehr kontrovers diskutiert.

Zurzeit führt die Europäische Kommission eine Revision des Medizinprodukterechts durch, darin u. a. eine öffentliche Konsultation zur Frage, in welchen Bereichen Anpassungs- und Änderungsbedarf gesehen wird (http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/consult_recast_2008_en.htm). Zudem treibt die Global Harmonisation Task Force eine Änderung der Risikoklassifikation in Richtung höherer Konsistenz und Vollständigkeit bei In-vitro-Diagnostika voran. Vor diesem Hintergrund bietet es sich an auszuloten, inwieweit zumindest der Nachweis der klinischen Validität als Voraussetzung für die Markt-

zulassung in der IVD-Richtlinie gefordert werden sollte, um die Bereitstellung dieser Daten für die Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Über die konkrete Ausgestaltung der Anforderungen müsste dann eine Balance zwischen dem Schutz der Patienten und der öffentlichen Gesundheit und gleichzeitig dem raschen Verfügbarmachen von nützlichen Tests in der Gesundheitsversorgung gefunden werden. Hauptansatzpunkte in der Weiterentwicklung der IVD-Richtlinie sind:

- Präzisierung bzw. Erweiterung, inwieweit zumindest der Nachweis der analytischen und klinischen Validität Voraussetzung für eine Marktzulassung ist;
- internationale Vereinheitlichung der Risikoklassifizierung, z. B. gemäß der Vorschläge der Global Harmonization Task Force, und Einstufung von bestimmten Gentests in höhere Risikostufen als bisher;
- Zugang zu Daten über die Leistungsfähigkeit der Tests: Bislang unterliegen die Dossiers und damit alle Informationen, die den Zulassungsbehörden vom Antragsteller/Hersteller mit dem Ziel der Zulassung eingereicht werden, der Geheimhaltung und dürfen nicht veröffentlicht werden. Andererseits sind darin Informationen enthalten, die für eine Bewertung der Tests im klinischen Kontext essenziell sind, insbesondere, um beobachtete bzw. vermutete Abweichungen der tatsächlichen von der ausgelobten Performanz der Tests feststellen zu können. Lösungsansätze könnten in der Veröffentlichung von Zusammenfassungen der Begutachtungsergebnisse durch die Zulassungsbehörden und ggf. der Einrichtung eines öffentlich zugänglichen Testregisters liegen;
- Beseitigung von Unklarheiten bezüglich der Regulierung von Tests, die von kommerziellen Referenzlabors entwickelt wurden.

Ärztliches Personal und Patientinnen und Patienten sollten ausreichende Informationen zugänglich gemacht werden, die die analytische Validität, den Nutzen und die Sicherheitsrisiken umfassen, um eine informierte Entscheidung treffen zu können, ob sie den Test einsetzen wollen. Zudem sollten sie vom testdurchführenden Labor korrekte und aussagekräftige Testergebnisse mitgeteilt bekommen, die die klinische Entscheidungsfindung zu Therapien oder Prävention unterstützen können. Eine Analyse der Produktinformationen von zurzeit angebotenen Tests, die teilweise direkt dem Patienten über das Internet offeriert werden, zeigte, dass die Informationen teilweise falsch, unvollständig und irreführend waren. Selbst Personen mit Fachexpertise können aus diesen zur Verfügung gestellten Informationen nicht erschließen, was mit dem angebotenen Test konkret untersucht wird, welche Interpretationen aus dem Testergebnis ableitbar sind, und welche Evidenz dies stützen soll. Deshalb ist es ärztlichem Personal und Patienten auf der Basis dieser Angaben nicht möglich, eine informierte Entscheidung über die Leistungsfähigkeit und den Nutzen des Tests für die individuelle Fragestellung zu treffen (Melzer et al. 2008).

Vor diesem Hintergrund wird im Vollzug des Gesetzes Bedarf gesehen, in stärkerem Maße die Korrektheit und Vollständigkeit von Auslobungen, Produktkennzeichnungen, Produktinformationen und Werbematerial durch die zuständigen Behörden zu überprüfen, um Testnutzer vor falschen und irreführenden Angaben zu schützen. Der Inhalt der Produktinformationen sollte auf Korrektheit, Vollständigkeit und faire Darstellung der Stärken und Nutzen, Schwächen und Risiken und Wissenslücken überprüft werden. Die erforderlichen Daten können in vielen Fällen wahrscheinlich aus der Literatur entnommen werden, sodass für die Antragsteller der zusätzliche Aufwand gering sein dürfte. Wegen der teilweise komplexen und heterogenen Distributionspfade für biomarkerbasierte Tests gelangen dem Test beigegebene Produktinformationen, die den zuvor skizzierten Mindestanforderungen entsprechen, nicht notwendigerweise zu den veranlassenden Ärzten und Patienten. vor diesem Hintergrund wurde der Vorschlag eines internetbasierten Registers gemacht, in dem entsprechende Informationen hinterlegt werden sollten, um zu gewährleisten, dass alle, die die Informationen für ihre Entscheidung benötigen, auch Zugang dazu haben (Katsanis et al. 2008; Melzer et al. 2008).

1.6 Fazit

In den kommenden Jahren wird voraussichtlich eine wachsende Zahl neuer biomarkerbasierte Tests und Untersuchungsverfahren ein Entwicklungsstadium erreichen, in dem sie am Übergang in die Anwendung in der Gesundheitsversorgung stehen. Es besteht weitgehend Konsens, dass sich die erwünschten gesundheitlichen Wirkungen dieser Testverfahren nur werden realisieren lassen, wenn dafür Sorge getragen wird, dass keine unzureichend validierten Tests und Diagnoseverfahren der individualisierten Medizin auf breiterer Basis in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden.

Aus international anerkannten Bewertungsschemata wie z. B. das in den USA entwickelte ACCE-Modell, die für die Bewertung neuer Testverfahren herangezogen werden können, lässt sich ableiten, dass in dieser Entwicklungsphase insbesondere Daten zur Bewertung der analytischen Validität, der klinischen Validität und des klinischen Nutzens benötigt werden. Allerdings steht der Diskurs darüber erst am Anfang, welche konkreten Nachweise für neue Testverfahren mit welchem Verbindlichkeitsgrad und von welchen Akteuren im Gesundheitswesen zu erbringen sind, um

- eine Marktzulassung zu erlangen;
- die Tests und Verfahren in der Gesundheitsversorgung außerhalb klinischer Studien anzuwenden, ggf. in zu spezifizierenden Zielgruppen bzw. institutionellen Kontexten;
- eine Kostenerstattung der Verfahren durch Kostenträger wie z. B. gesetzliche oder private Krankenkassen zu erlangen.

Von der Ausgestaltung der jeweiligen Anforderungen und ihrem Verbindlichkeitsgrad hängt wesentlich ab, ob diese Tests die klinische Entscheidungsfindung verbessern und

zur Erreichung gesundheitspolitischer Zielsetzungen beitragen können, in welchem Ausmaß und welcher Geschwindigkeit dieses Tests in die klinische Praxis eingeführt werden und ob es für Unternehmen wirtschaftlich attraktiv ist, Testverfahren für die individualisierte Medizin zu entwickeln und anzubieten.

Entsprechende Testverfahren müssen nach der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie (98/79/EC; IVD-Richtlinie) bzw. dem Medizinproduktegesetz zugelassen werden. Hierfür ist jedoch lediglich der Nachweis der analytischen Validität zu erbringen. Da die EU-Kommission zurzeit eine Revision des Medizinprodukterechts durchführt, sollte ausgelotet werden, inwieweit zumindest für bestimmte Tests der Nachweis der klinischen Validität als Voraussetzung für die Marktzulassung in der IVD-Richtlinie gefordert werden sollte, um auf diesem Wege die Bereitstellung dieser Daten für die Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Über die konkrete Ausgestaltung der Anforderungen müsste dann eine Balance zwischen dem Schutz der Patienten und der öffentlichen Gesundheit und gleichzeitig dem raschen Verfügbarmachen von nützlichen Tests in der Gesundheitsversorgung gefunden werden. Darüber hinaus wäre zu prüfen, inwieweit ergänzend in nationalem Recht eine Akkreditierung sowie ein (Fach)Arztvorbehalt eingeführt werden sollte, um auch eine hohe Qualität der Testdurchführung und Interpretation zu gewährleisten. Für genetische Untersuchungen und Analysen sind entsprechende Regelungen in dem vom Kabinett im August 2008 verabschiedeten Entwurf für ein Gendiagnostikgesetz vorgesehen.

Parallel zu diesen Handlungsoptionen im regulatorischen Bereich besteht Bedarf, Maßnahmen zu ergreifen, die sich richten auf

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

Hierbei sind primär Forschungsförderer, Forschungseinrichtungen und in diesem Bereich aktive Unternehmen angesprochen, aber auch wissenschaftliche und medizinische Fachgesellschaften, Krankenkassen und Einrichtungen der Patientenaufklärung, wie z. B. die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Sie sollten aktiv dazu beitragen, die zunächst für die jeweiligen Testverfahren zunächst nur rudimentär vorhandenen Daten und Wissensbestände schrittweise zu erweitern, um in einem mehrjährigen, nichtlinearen, interdisziplinären Multiakteursprozess die erforderliche Evidenz aufzubauen und eng mit Entscheidungsträgern bzw. Entscheidungsprozessen zu verzahnen. Insbesondere im Bereich der Forschungsförderung wurden in jüngster Zeit in Deutschland zahlreiche Fördermaßnahmen im Bereich der translationalen Forschung implementiert, die die analytische und klinische Validierung von biomarkerbasierten Verfahren zum Ziel haben.

2. Individualisierte Medizin in der Gesundheitsversorgung

2.1 Zeithorizont und Herausforderungen

Experten gehen davon aus, dass in etwa 15 bis 20 Jahren eine individualisierte Medizin in größerem Umfang in die Gesundheitsversorgung eingeführt sein könnte. Als essenzielle Voraussetzung wird dafür jedoch angesehen, dass es gelingt, die klinische Validität und den klinischen Nutzen dieser neuen Anwendungen nachzuweisen. Für diesen Nachweis müssten entsprechende Anreize, Unterstützungsmaßnahmen und ggf. auch Verpflichtungen gesetzt werden, wie in Kapitel VII.1 dargestellt. Sofern dies nicht erfolgt, ist anzunehmen, dass Anwendungen der individualisierten Medizin sich wegen des Überwiegens nichtintendierter Wirkungen nur kurzfristig am Markt halten bzw. auf Nischenanwendungen begrenzt bleiben (Kap. III.3).

Weil zurzeit aber offen ist, wie der Prozess der Überführung von prototypischen Anwendungen aus der Forschung in die Routinegesundheitsversorgung gestaltet werden wird, ein Zeithorizont von 15 bis 20 Jahren am äußeren Rand des in Zukunftsstudien seriös Vorausschaubaren liegt und zudem das Gesundheitssystem einem deutlichen Wandel unterliegt, sind Überlegungen mit großen Unsicherheiten behaftet, wie eine künftige Gesundheitsversorgung ausgestaltet sein könnte, in der individualisierte Medizin einen größeren Raum einnimmt.

Die Roadmaps zusammen mit einer systematischen Auswertung entsprechender Literatur und die Befragung von einschlägigen Experten (Deverka et al. 2007; Scheuner et al. 2008) ergeben jedoch, dass über die zuvor genannte Notwendigkeit zur Entwicklung valider Anwendungen mit klinischem Nutzen und den damit ggf. verbundenen Änderungen der regulatorischen Rahmenbedingungen die voraussichtlich größten Herausforderungen und Veränderungen in folgenden Bereichen liegen:

- medizinisches Personal;
- Strukturen, Abläufe und Organisationsformen der Leistungserbringung;
- Kostenübernahme (Krankenkassen, Patienten als Selbstzahler);
- Patientennachfrage und -verhalten;
- Stärkere präventive Ausrichtung der Gesundheitsversorgung.

Auf Prävention, Patientennachfrage und -verhalten und Kostenträgerschaft wird vertiefend in den Kapiteln VII.3, VII.4 und IX eingegangen. Daher wird in diesem Kapitel möglichen Herausforderungen und Veränderungen bei medizinischem Personal und in den Strukturen und Organisationsformen der Leistungserbringung nachgegangen. Der Schwerpunkt liegt auf der biomarkerbasierten individualisierten Medizin in der Versorgung häufiger, oft chronischer komplexer Krankheiten. Allerdings sind die frühesten Anwendungen der DNA-basierten Technologien für die genetische Diagnostik von „klassischen“ Erbkrankheiten zu erwarten und damit für Krankheiten, die

üblicherweise nicht im Kontext der individualisierten Medizin thematisiert werden. Deshalb werden mögliche künftige Entwicklungen für diese Erkrankungen in der Pränataldiagnostik in einem Exkurs in Kapitel VII.2.6 aufgezeigt.

2.2 Nutzungsverhalten durch medizinisches Personal

Ärztlichem Personal kommt eine Schlüsselrolle dafür zu, ob und in welchem Ausmaß neue Diagnose- und Behandlungsverfahren der individualisierten Medizin den Patientinnen und Patienten angeboten und dann auch angewendet werden. Wegen des frühen Entwicklungsstadiums der Anwendungen der individualisierten Medizin liegen – abgesehen von Untersuchungen zur Anwendung von Gentests – kaum spezifische empirische Erkenntnisse über die Bereitschaft zur Nutzung und ihre tatsächliche Nutzung durch ärztliches Personal vor. Durch Analogieschlüsse aus dem Akzeptanz- und Nachfrageverhalten von ärztlichem Personal bei anderen medizinischen Innovationen (Hüsing et al. 2002, S. 225 ff.; Hüsing et al. 2006, S. 276 f.) ist davon auszugehen, dass Entscheidungen von ärztlichem Personal ganz überwiegend von medizinisch-fachlichen Erwägungen geleitet werden und sich danach ausrichten, inwieweit eine medizinische Notwendigkeit besteht und auch ein Nutzen für den Patienten erwartet werden kann. Neben medizinisch-fachlichen Gründen kann die Wahlentscheidung teilweise aber auch von technologiespezifischen Faktoren, ökonomischen Gründen und Aspekten des Prestiges mit beeinflusst werden.

Insbesondere in der Frühphase der klinischen Einführung von Anwendungen der individualisierten Medizin ist zu erwarten, dass Maßnahmen der individualisierten Medizin, selbst wenn sie objektiv notwendig und nützlich wären, nicht im indizierten Maße eingesetzt werden. Ursachen hierfür können sein:

- unzureichendes Fachwissen und Spezialexpertise;
- fehlende Beurteilungs- und Anwendungskompetenz des ärztlichen Personals im Hinblick auf die neuartigen Anwendungen;
- geringe Vertrautheit und fehlendes Erfahrungswissen mit diesen neuen Anwendungen;
- fehlende fachliche Entscheidungsunterstützung (z. B. durch medizinische Leitlinien);
- geringer Reifegrad der Technologie, unzureichende Nutzerfreundlichkeit der Technologie, hohe Investitions- und Betriebskosten für technische Ausstattung;
- leichtere Verfügbarkeit vertrauter Alternativen;
- geringe Aufgeschlossenheit gegenüber Neuerungen;
- fehlende oder unzureichende Vergütung der Leistung durch Krankenkassen.

Gleichwohl gibt es auf Seiten des medizinischen Personals auch Treiber und Anreize, entsprechende Anwendungen der individualisierten Medizin über das medizinisch indizierte und notwendige Maß hinaus einzusetzen. Hierzu zählen

- ökonomische Anreize durch Erbringung dieser Leistungen auf Privatrechnung des Patienten, z. B. als sog. individuelle Gesundheitsleistung (IGEL);
- Vorhandensein entsprechender diagnostischer (Groß-) Geräte (z. B. MRT), die aus Gründen der Profitabilität möglichst gutausgelastet werden müssen, um die hohen Investitionskosten zu refinanzieren;
- ökonomische Anreize, die z. B. durch Anbieterfirmen gesetzt werden;
- Forschungsinteresse an der (Weiter-)Entwicklung der individualisierten Medizin;
- Zugewinn an Reputation in der Fachwelt und bei Patientinnen und Patienten, wenn als besonders innovativ geltenden Methoden und Verfahren zum Einsatz kommen;
- Bereitschaft zur „wunscherfüllenden Medizin“ bei entsprechendem Patientenwunsch.

2.3 Versorgung durch Haus- und Fachärzte

Die absehbare Ausweitung der molekulargenetischen Diagnostik über klassische Erbkrankheiten hinaus auf häufige, komplexe Krankheiten führt in Abhängigkeit von der Einschätzung, welche Anforderungen dadurch an die Leistungserbringung und die Qualifikation des ärztlichen Personals zu stellen sind, zu widerstreitenden Modellen. Bisher fällt die molekulargenetische Diagnostik (von klassischen Erbkrankheiten) ganz überwiegend in den Zuständigkeitsbereich der Fachärzte für Humangenetik, die über ein breites humangenetisches Fachwissen verfügen und in der Indikationsstellung für Gentests, in der Interpretation der Ergebnisse und auch in der humangenetischen Beratung vor und nach den Tests spezifisch ausgebildet sind (Berufsverband Medizinische Genetik e.V./Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 1996). Sofern dieser Versorgungsstandard auch für genombasierte Tests für häufige komplexe Krankheiten mit genetischer Komponente für erforderlich gehalten wird, erscheint ein Ausbau der Kapazitäten erforderlich. Zudem müssten Fachärzte für Humangenetik Wissen über komplexe Krankheiten mit genetischer Komponente erwerben und intensiv mit entsprechenden Fachärzten kooperieren.

Demgegenüber wird auch die Auffassung vertreten, dass die überwiegende Zahl der in der individualisierten Medizin relevant werdende genombasierten Tests medizinische Informationen liefern werden, denen kein Sonderstatus zuzuschreiben sei. Vielmehr werden genombasierte Tests als integraler Bestandteil von Präventions- und Therapieschemata für komplexe Krankheiten gesehen und müssten daher auch in den Zuständigkeits- und Verantwortungsbereich der jeweiligen behandelnden Ärzte fallen (Deverka et al. 2007). Unbestritten ist, dass dadurch neue Anforderungen auf das ärztliche Personal zukommen, die eine hierauf ausgerichtete Aus-, Fort- und Weiterbildung erforderlich machen.

Darüber hinaus besteht Klärungsbedarf, wie verschiedene ärztliche Fachdisziplinen in die Versorgung von Patienten mit komplexen Krankheiten einzubinden sind, um disziplinen- und einrichtungsübergreifend eine effiziente Versorgung hoher Qualität zu gewährleisten: Weil für einen nennenswerten Teil der Leistungen der individualisierten Medizin Spezialgeräte (z. B. bildgebende Diagnostik) und komplexe Therapieschemata (z. B. bei Krebserkrankungen) eingesetzt werden, werden diese Leistungen nur in Facharztpraxen (z. B. Fachärzte für Radiologie), in Krankenhäusern und in Spezialkliniken zu erbringen sein. Die Überweisung an die entsprechenden Facheinrichtungen wird in der Regel durch Hausärzte veranlasst werden, die eine wohnortnahe Versorgung der Patientinnen und Patienten gewährleisten. Es ist jedoch ein zentrales Charakteristikum der individualisierten Medizin, dass die Diagnose- und Behandlungsverfahren nur für einen ganz bestimmten Teil der Patientinnen und Patienten überhaupt von Nutzen sind. Somit ist von entscheidender Bedeutung für die (Ergebnis-)Qualität, inwieweit es bereits auf der Ebene der hausärztlichen Versorgung gelingt, diese Patientengruppe zu ermitteln und sie ggf. an andere Facheinrichtungen zu überweisen.

Hinweise auf künftige Herausforderungen lassen sich aus empirischen Untersuchungen ableiten, die prüften, inwieweit es Allgemeinmedizinern gelingt, Patienten zu identifizieren, in deren Familie Krebserkrankungen, insbesondere Brust-, Eierstock- und Darmkrebs gehäuft auftreten, um diese dann zur weiteren, eventuell gendiagnostischen Abklärung an Spezialeinrichtungen zu überweisen. Hierfür ist eine ausführliche Anamnese, die auch Blutsverwandte umfasst, erforderlich. Die Studien berichten übereinstimmend, dass sich Allgemeinmediziner ihre Kenntnisse in Humangenetik so einschätzten, dass sie sich für die Aufgabe nicht ausreichend gerüstet sahen und sie auch aufgrund mangelnder Vorerfahrungen mit einer gewissen Unsicherheit durchführten. Die in der Praxis herrschenden Rahmenbedingungen wurden als ungünstig für die Durchführung der zeitaufwendigen stammbaumbasierten Anamnese eingeschätzt. Andererseits erwies sich das Gespräch mit den Patientinnen und Patienten als unbedingt erforderlich, da die Patientenakten die notwendigen Informationen gar nicht oder nur lückenhaft enthalten und daher nicht als verlässliche Informationsquelle herangezogen werden können. Zudem wurden auch verschiedene Interventionen erprobt, um die Allgemeinmediziner bei dieser Aufgabe zu unterstützen. Bessere Ergebnisse im Hinblick auf die Quantität und Qualität der Überweisungen an Facheinrichtungen wurden erreicht, wenn Leitlinien zur Verfügung gestellt wurden. Wurden zusätzlich IT-basierte Entscheidungsunterstützungssysteme eingesetzt, zeigten die Überweisungen eine bessere Übereinstimmung mit den Leitlinien, als wenn die Leitlinien lediglich durch eine Schulung und in Papierform vermittelt wurden. Auch eine regional verankerte Beratungsstelle, die als Mittler zwischen niedergelassenem Arzt und Spezialeinrichtung fungierte und deren humangenetisch ausgebildete Fachkraft sowohl Ärzten als auch Patienten beratend zur Seite stand, wurde als positiv eingeschätzt (Scheuner et al. 2008).

2.4 Erforderliche Kompetenzen bei medizinischem Personal

Die erfolgreiche Implementierung der individualisierten Medizin erfordert Kompetenzen in folgenden Bereichen:

- Grundlegenden Kenntnisse in Genetik, molekularer Medizin und in den eingesetzten Testverfahren;
- Identifizierung von Zielgruppen für biomarkerbasierte Test- und Diagnoseverfahren;
- Durchführung der Testverfahren und Auswertung der Messungen;
- Interpretation der Testergebnisse im Hinblick auf die medizinische Fragestellung und Auswahl einer geeigneten Intervention;
- Kommunikation mit Patienten.

Die erforderlichen Kompetenzen müssen nicht notwendigerweise alle in einer Person vorliegen. Sie können auch von einem Team oder von miteinander kooperierenden Einrichtungen bereitgestellt werden, die einen guten und bedarfsgerechten Zugang der Patientinnen und Patienten zu den erforderlichen Kompetenzen gewährleisten.

Insbesondere die Durchführung der Testverfahren und die Auswertung der Messungen werden meist durch Labors, Spezialeinrichtungen für bildgebende Verfahren o. Ä. vorgenommen und nicht vom behandelnden Arzt selbst durchgeführt werden. In diesen Spezialeinrichtungen sind vertiefte Spezialkenntnisse in der Durchführung der Testverfahren und der Auswertung der Messungen zu fordern. Dies kann beispielsweise in Pathologielabors den Einsatz bisher nichtverwendeter Methoden und Geräte und den Aufbau neuer, auf molekulare Untersuchungsmethoden ausgerichteter Kapazitäten implizieren. Dem gegenüber sollte es für die behandelnden Ärzte ausreichend sein, die Test- und Auswerteprinzipien, die Leistungsfähigkeit und Grenzen der Testverfahren zu kennen. Zusammen mit Kenntnissen der Genetik und der Molekularen Medizin sollen behandelnde Ärzte dadurch in der Lage sein, die konkreten Untersuchungs- und Behandlungsverfahren in diesen Kontext einzuordnen und auch ihre Patientinnen und Patienten sachgerecht informieren zu können.

Da genetische Faktoren bei der Diagnose und Therapie von häufigen komplexen Krankheiten bislang im medizinischen Alltag keine Rolle spielten, entsprechende Tests aber Patienten bereits über das Internet angeboten werden, wird es für die nähere Zukunft für erforderlich erachtet, ärztlichem Personal die Ätiologie der komplexen Krankheiten in Erinnerung zu rufen und deutlich zu machen, dass das Vorliegen bestimmter Genvarianten lediglich das Risiko einer Erkrankung (gering) erhöht, zugleich aber Umweltfaktoren und Zufall eine wesentliche Rolle spielen. Dies ist Voraussetzung dafür, dass Ärzte Patienten auch auf die möglichen negativen Folgen eines unkritischen Einsatzes genetischer Tests „zur Absicherung“ hinweisen und sie ausdrücklich davor warnen können (Offit 2008).

Auf die Bedeutung, die Zielgruppen für biomarkerbasierte Test- und Diagnoseverfahren zutreffend zu identifi-

zieren, und mögliche Maßnahmen zur Unterstützung bei dieser Aufgabe wurde bereits in Kapitel VII.2.3 eingegangen.

Verfahren zur Erstellung von Genom-, Transkriptions- oder Metabolomprofilen für die Diagnostik und für pharmakogenetische Fragestellungen sind technisch komplex, verarbeiten die Messwerte mit fortgeschrittenen statistischen Verfahren und liefern als Resultat Wahrscheinlichkeitsaussagen, obwohl für die medizinische Entscheidungsfindung klare Ja-Nein-Aussagen wünschenswert wären. Der ausgesprochene Wahrscheinlichkeitscharakter der Testergebnisse macht eine spezifische Qualifikation des ärztlichen Personals erforderlich, entsprechende probabilistische Aussagen zu verstehen und zu interpretieren und auch Testgütekriterien wie positive und negative Vorhersagewerte bewerten zu können, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Zur Entscheidungsunterstützung wären auch evidenzbasierte Leitlinien erforderlich, die Empfehlungen über die sich anschließenden Interventionen in Abhängigkeit vom Testergebnis liefern. Erforderlich wäre auch eine Transparenz über die technischen Spezifikationen und Testgütekriterien der angewendeten Messverfahren und die einer Interpretation der Messwerte zugrundeliegende klinische Evidenz. Da diese Produktinformationen oft nur dem durchführenden Testlabor, nicht notwendigerweise aber auch dem behandelnden ärztlichen Personal zur Verfügung stehen, wurden internetbasierte Datenbanken vorgeschlagen, um den Zugang zu diesen Informationen zu gewährleisten (Melzer et al. 2008).

Die Behandlung komplexer Krankheiten im Rahmen der individualisierten Medizin impliziert, dass eine Vielzahl von Daten unterschiedlicher Qualität über Krankheitsursachen, Diagnoseparameter, Marker, Therapiestrategien und Therapieergebnisse für klinische Entscheidungen herangezogen und in multimodale Therapiekonzepte und in eine Feinanpassung der Therapie – unter Berücksichtigung individuell festzusetzender Therapieziele – umgesetzt werden sollen. Die hieraus resultierende Komplexität kann in der klinischen Praxis nicht bewältigt werden. Sie kann nur dann für eine verbesserte Versorgung genutzt werden, wenn die Erkenntnisse an großen Populationen durch translationale Forschung klinisch validiert und für den behandelnden Arzt als praktikable Entscheidungshilfen, z. B. in Form von Leitlinien und Expertensystemen bereitgestellt werden, die den Kliniker in der Interpretation der Messwerte, der Beurteilung der klinischen Relevanz und der Auswahl angemessener Interventionen unterstützen.

Für den Nutzer solcher IT-basierter Entscheidungsunterstützungssysteme und der von ihnen generierten Informationen ist im Einzelnen nicht nachvollziehbar – und soll es, der Intention eines der Entlastung dienenden Entscheidungsunterstützungssystems entsprechend, ja auch gar nicht sein – welche Datenbasis in die Systeme eingegangen ist und welche Algorithmen zur Auswertung angewendet werden. Umso wichtiger ist es, dass die den Systemen zugrundeliegende Datenbasis in kurzen Intervallen dem aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst wird und strengen Qualitätskriterien der evidenzbasierten Medizin entspricht. Auf geeignete Weise sollte Transparenz über die Datenbasis hergestellt werden. Umfassende und regelmäßige Schulung der Anwender im Umgang mit den Systemen und in der Interpretation der Ergebnisse müssten vorgenommen werden.

Zusätzlich sind besondere kommunikative Kompetenzen erforderlich, um Patientinnen und Patienten in verständlicher Weise die probabilistischen Testergebnisse zu kommunizieren. Insbesondere im Fall der (Früh-)Diagnose von Krankheiten wie z. B. Krebs oder Demenzen, die das Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen gravierend verändern und für die nur begrenzte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, sind zusätzlich psychosoziale Kompetenzen in der Beratung und Begleitung der Betroffenen erforderlich, um statistische Risiken in angemessene lebensweltliche Bewältigungsstrategien umsetzen zu können.

Die Behandlung komplexer Krankheiten im Rahmen der individualisierten Medizin kann implizieren, dass eine Vielzahl von Daten mit dem Ziel der Risikoermittlung, der Diagnose, der Festlegung von Therapiestrategien und dem Monitoring des Therapieverlaufs erhoben und für Interventionsentscheidungen miteinander integriert werden müssen. Es ist wahrscheinlich, dass beispielsweise im Fall von Krebs- oder neurologischen Erkrankungen an der Datenerhebung mehrere medizinische Fachdisziplinen beteiligt sein werden (z. B. Krebs: Chirurgie zur Tumorbiopsie, Pathologie und molekularbiologisches Labor zur Untersuchung des Biopsiematerials, Radiologie für bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, medizinische Onkologie, ggf. Sozialdienste und psychoonkologische Betreuung). Dies hat zum einen Auswirkungen auf die Aufbau- und Ablauforganisation in den Krankenhäusern, um zu gewährleisten, dass die einzelnen Disziplinen möglichst effizient und effektiv zusammenarbeiten und auch Befunde und Therapieempfehlungen zwischen Experten aus verschiedenen Disziplinen abgestimmt werden. Zum anderen dürften sich auch die Bedeutung der beteiligten Disziplinen für den Behandlungsverlauf und damit ihre Einbindung in medizinische Entscheidungsprozesse verändern: Indem beispielsweise in der Pathologie molekulare Marker bestimmt werden, erhalten diese bei Auswahl der in Betracht kommenden Therapieoptionen, die zuvor den medizinischen Onkologen vorbehalten war, ein wesentlich größeres Gewicht in den Entscheidungsfindung.

In sektorenübergreifenden bzw. ambulanten Behandlungen könnten Modelle wie das Fallmanagement im Rahmen der integrierten Versorgung an Bedeutung gewinnen. Ein Fallmanager übernimmt hier eine zentrale Rolle für die Versorgungsqualität und die Zusammenarbeit der beteiligten Leistungserbringer (Fachärzte, Physiotherapie o. Ä.).

2.5 Leistungserbringer und Kooperationsstrukturen

Zusätzlich zu den „traditionellen“ Leistungserbringern im deutschen Gesundheitssystem, den niedergelassenen Ärz-

ten im ambulanten Sektor und den Hochschulklinika und Krankenhäusern im stationären Sektor kommen für die Erbringung von Leistungen der individualisierten Medizin noch weitere Akteure in Betracht. Dies sind

- Spezialkliniken: In den letzten Jahren wurden Spezialkliniken, meist in privater Trägerschaft gegründet, die sich auf bestimmte Krankheiten (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) oder auch bestimmte Kundengruppen (z. B. wohlhabende Gesundheitsbewusste) spezialisiert haben. Diese Kliniken verfügen über modernste Ausstattung und hochspezialisiertes Personal für das jeweilige Indikationsgebiet. Sie könnten wegen ihrer avancierten Diagnose- und Behandlungsverfahren bzw. ihrer der individualisierten Medizin gegenüber besonders aufgeschlossenen Klientel mit zu den ersten Anbietern von Verfahren der individualisierten Medizin gehören.

- Spezialisierte Labors bzw. auf biomarkerbasierte individualisierte Medizin spezialisierte Unternehmen: Seit wenigen Jahren sind weltweit mehr als ein Dutzend Firmen aktiv, die die Ermittlung von individuellen Genprofilen, teilweise auch deren Interpretation im Hinblick auf Erkrankungsrisiken anbieten. Hierbei ist zurzeit eine Vielfalt an Geschäftsmodellen zu beobachten (Melzer et al. 2008), wobei gegenwärtig nicht beurteilt werden kann, ob sich diese Vielfalt erhalten oder auf wenige bevorzugte, ggf. auch neue Geschäftsmodelle verringern wird. Einige Unternehmen beschränken sich auf das Angebot einer reinen Laborleistung. Unterschiede bestehen dahingehend, ob sie mit bestimmten Vertragsärzten kooperieren, ihre Leistungen generell ärztlichem Personal anbieten oder die Direktansprache von Patientinnen und Patienten ohne Einschaltung von Ärzten wählen. Einige im Ausland ansässige Labors kooperieren mit inländischen Unternehmen bzw. haben Lizenzverträge abgeschlossen. Die inländischen Unternehmen sind für die Probengewinnung vom Patienten und die Übermittlung des Testergebnisses an den Kunden zuständig, die Analyse selbst wird im Ausland durchgeführt. Andere Unternehmen bieten neben der Laborleistung auch die Interpretation der Testergebnisses im Hinblick auf die medizinische Fragestellung sowie die Beratung der Patientinnen und Patienten an. Entweder haben sie eigene Personalkapazitäten mit einschlägiger humangenetischer Fachexpertise aufgebaut, oder sie kooperieren mit einer begrenzten Anzahl von Vertragsärzten. Die Gewinnung von Kunden erfolgt wiederum entweder durch Direktansprache von Patientinnen und Patienten oder über die Vertragsärzte. Eine eventuell erforderliche weiterführende Diagnostik oder Behandlung oder sogar psychosoziale Betreuung der Patienten wird von diesen Firmen jedoch nicht geleistet; hierfür müssen die Patienten dann wieder ihren behandelnden Arzt aufsuchen, der entsprechende Maßnahmen veranlassen muss.

In welchen dieser Einrichtungen Leistungen der individualisierten Medizin erbracht werden, ist deswegen von Belang, weil sich die Einrichtungen in vielerlei Hinsicht voneinander unterscheiden und diese Unterschiede auch die Erbringung der Leistungen der individualisierten Medizin im Hinblick auf Qualität, Umfang und Einbettung in ergänzende Maßnahmen und Dienstleistungen beeinflussen. Unterschiede bestehen insbesondere im Hinblick auf

- Anzahl und regionale Verteilung der Einrichtungen, Nähe zum Wohnort der Patientinnen und Patienten, Erreichbarkeit;

- sächliche, technische und personelle Ausstattung, und daraus resultierender Leistungsumfang;

- spezifische fachliche Qualifikation, Spezialisierungsgrad und Interdisziplinarität des medizinischen Personals und daraus resultierende Qualität der Leistungserbringung;

- Zugang zu weiterführenden Maßnahmen und Interventionen (z. B. weitere Diagnosemaßnahmen mit Spezialgeräten, Verschreibung von Medikamenten, psychosoziale Betreuung);

- Finanzierung der erbrachten Leistungen, z. B. durch Versorgungsaufträge mit gesetzlichen Krankenkassen oder aber auf Privatrechnung;

- Distributionspfad der medizinischen Leistungen, z. B. über ärztliches Personal veranlasst oder direkt durch den Patienten (z. B. Selbstmedikation, Internetanbieter).

Für den Einführungsprozess neuer Anwendungen der individualisierten Medizin in die medizinische Praxis wäre die Bündelung auf eine begrenzte Anzahl von Zentren bzw. multizentrischen Verbünden hilfreich, die personell und sächlich in der Lage sind, zum einen die Generierung der erforderlichen Datenbasis zur wissenschaftlichen Auswertung und evidenzbasierten Weiterentwicklung der neuen Diagnose- und Behandlungsverfahren für einen späteren breiteren Einsatz in der Gesundheitsversorgung sicherzustellen. Zum anderen könnten sie die koordinierte Zusammenarbeit aller erforderlichen Disziplinen für die medizinische Versorgung und ggf. psychosoziale Betreuung der Patienten gewährleisten.

2.6 Exkurs: Pränataldiagnostik

In der aktuellen fachwissenschaftlichen (molekularbiologischen, genomischen) Diskussion wird implizit und sogar explizit davon ausgegangen, dass

- genomische Informationen von Personen erhoben werden, die die damit verbundenen Implikationen vollständig erfassen und daher zu einer informierten Zustimmung in der Lage sind;

- Informationen über multifaktorielle, häufige Krankheiten erhoben werden, deren Ausbruch durch frühzeitiges Wissen um die Risiken präveniert werden kann.

Deshalb erscheint es notwendig, explizit darauf hinzuweisen, dass es die sich eröffnenden wissenschaftlich-technischen Möglichkeiten auch zulassen, parallel auf zahlreiche seltene, schwere Erbkrankheiten und nichtbehandelbare Krankheiten zu testen, auf Anlageträgerschaft

zu untersuchen sowie die Verfahren auch im Rahmen der Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik anzuwenden. Aus diesen Möglichkeiten können sich Implikationen von besonderer Qualität ergeben. Um dies zu illustrieren, wird im Folgenden auf mögliche künftige Veränderungen in der Praxis der Pränataldiagnostik eingegangen. Sie ist auch deshalb im Rahmen einer Studie zur individualisierten Medizin von besonderem Interesse, weil die Schwangerschaft eine Lebensphase darstellt, in der die werdenden Eltern in besonderem Maße dazu motiviert sind, Vorsorge für das Kind zu treffen, und häufig auch mit dieser Intention die pränatale Diagnostik und damit verbundene Interventionen in Anspruch nehmen, was günstige Voraussetzungen für eine Ausweitung auf DNA-diagnostische Verfahren schafft, die im Rahmen der individualisierten Medizin entwickelt werden.

2.6.1 Entwicklungen in der Pränataldiagnostik

Zurzeit wird pränatales Screening vor allem auf Aneuploidien über die nichtinvasiven Verfahren der Messung der Nackenfaltentransparenz sowie über Tests von fetalen Proteinen im mütterlichen Blut (Triple- oder Quadrupeltest) durchgeführt. Diese Tests ermöglichen nur eine Risikospezifizierung, jedoch keine Diagnose. Hierfür sind zusätzlich invasive Verfahren erforderlich, bei denen fetales Zellmaterial über eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese gewonnen und anschließend einer Chromosomenanalyse, einem FISH-Test oder einer Genanalyse unterzogen wird. Besonderheiten der Pränataldiagnostik im Vergleich zu entsprechenden Untersuchungen an Geborenen bzw. Erwachsenen liegen darin, dass schwerwiegende positive Befunde mangels therapeutischer Möglichkeiten in der Regel nur die Entscheidung zwischen Fortsetzung oder vorzeitiger Beendigung der Schwangerschaft zulassen. Eine solche Entscheidung muss unter Zeitdruck getroffen werden. Dadurch stehen alternative Handlungs- und Bewältigungsoptionen wie z. B. eine Wiederholung der Untersuchung bzw. weitergehende Untersuchungen zur Bestätigung und Abklärung der Befunde oder Verdachtsdiagnosen, die intensive und wohlinformierte Auseinandersetzung mit den Optionen und ihren Implikationen sowie Prozesse zur Bewältigung der Diagnose, die ggf. auch auf eine Ignorierung des Befundes hinauslaufen könnten, in der Regel nicht zur Verfügung (Shuster 2007). Zudem hat das Kind im Mutterleib – im Gegensatz zu einem bereits geborenen Kind – keine Chance, seine Eltern und Kontaktpersonen durch seine mit allen Sinnen wahrnehmbare Präsenz „für sich zu gewinnen“, sondern wird bei positivem Befund oft nur als „abstrakte Angst“ wahrgenommen, von der sich betroffene Paare durch einen Schwangerschaftsabbruch zu befreien versuchen (Gaisser et al. 2006).

Ursprünglich wurden invasive pränataldiagnostische Verfahren überwiegend bei Schwangeren mit erhöhtem familiären Risiko für eine Chromosomenstörung oder Erbkrankheit bzw. bei Schwangeren über 35 Jahren („Altersindikation“) angewendet. In der Praxis wurde diese Beschränkung im Laufe der letzten Jahre aber zunehmend aufgegeben. Die Zahl der vorgeburtlichen Chromosomenanalysen ist in Deutschland im Zeitraum von 1996 bis 2002 von 68 257 auf 75 816 angestiegen (Schmidtke 2006). Da 2002 rund 720 000 Kinder geboren wurden, lässt sich schließen, dass invasive Verfahren zurzeit bei etwa jeder 10. Schwangerschaft durchgeführt werden, obwohl eine Indikation aufgrund familiärer Risiken nur in etwa 3 Prozent der Fälle zu stellen ist. Zu diesem Anstieg haben beigetragen (Gaisser et al. 2006):

– Detektion von Auffälligkeiten in Screeningverfahren (z. B. Ultraschall, Tripletest), die im Rahmen der Schwangerenvorsorge routinemäßig angeboten werden und die in der Regel eine invasive Diagnostik zur Abklärung von Verdachtsbefunden nach sich ziehen;

– Haftungsansprüche an das ärztliche Personal, wenn Schädigungen am Fetus nicht erkannt bzw. auf die Möglichkeit pränataler Untersuchungen nicht ausreichend hingewiesen wurde;

– Wahrnehmung aller Diagnose- und Vorsorgemöglichkeiten durch die Schwangere als Ausdruck des Wunsches nach einem gesunden Kind, des Bedürfnisses bzw. der empfundenen Verpflichtung, alle Möglichkeiten für das künftige Wohlergehen des Kindes wahrzunehmen und der (irrtümlichen) Annahme, dies über Pränataldiagnostik erreichen zu können.

Bezüglich der vorherrschenden Praxis der Schwangerenvorsorge und Pränataldiagnostik in Deutschland wird verschiedentlich beklagt, dass eine umfassende Aufklärung über Sinn, Zweck, Methode und mögliche Konsequenzen bereits vor Eintritt in pränatale Screening- und diagnostische Untersuchungen nicht in dem Maße stattfinde, wie es für eine informierte Zustimmung erforderlich wäre, die bereits in diesem frühen Stadium die Möglichkeit eines schwerwiegenden positiven Befundes und der Konsequenz eines eventuellen Schwangerschaftsabbruchs mit in Betracht zieht. Vielmehr ist für einen erheblichen Anteil der von einem positiven Befund betroffenen Schwangeren rückblickend zu konstatieren, dass sie bei einem anfänglichen von der Norm abweichenden bzw. positiven Befund unbeabsichtigt und unreflektiert in eine sehr belastende „Diagnosespirale“ geraten, in der es ihnen kaum noch möglich ist, sich von den Zwängen zu befreien und noch eine freie Entscheidung zu treffen (Gaisser et al. 2006).

Vor diesem Hintergrund gibt es Bestrebungen, eine freiwillige „frühzeitige Schwangerschaftsinformation“ als integrativen Bestandteil der Schwangerenvorsorge zu implementieren, wobei durch den Arzt/die Ärztin sowie durch hiervon unabhängige Schwangerenberatungsstellen insbesondere über Sinn, Zweck, Methode und Konsequenzen pränataler Diagnostik *vor* Eintritt in solche Untersuchungen informiert werden soll. Die Vorsitzende der Gesundheitsministerkonferenz (GMK) hat an die ärztliche Selbstverwaltung appelliert, die einschlägigen berufsrechtlichen Verhaltensrichtlinien für Ärzte zur Pränataldiagnostik entsprechend zu überarbeiten (Ministerium für Arbeit und Soziales Baden-Württemberg/CDU-Landtagsfraktion Baden-Württemberg 2007).

Berücksichtigt man die dynamische Entwicklung bei der Identifizierung krankheitsassoziierter genetischer Marker

und Gene, bei der nichtinvasiven Gewinnung fetaler DNA und die wissenschaftlich-technologische Entwicklung bei DNA-Arrays zur parallelen Durchmusterung zahlreicher Genvarianten, so dürften sich mittelfristig die pränatalen genetischen Untersuchungen in Qualität und Quantität verändern. Gegenüber der heutigen Praxis werden sich Veränderungen wahrscheinlich in folgenden Punkten ergeben:

– Ausweitung der Zahl der untersuchbaren und untersuchten genetischen Anomalien und Erkrankungen nach Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie: Bereits heute werden vereinzelt an bestimmten Einrichtungen genetische Untersuchungen vorgenommen, bei denen mithilfe mikroarraybasierter Verfahren über 65 verschiedene genetische Erkrankungen bzw. Abweichungen gleichzeitig untersucht werden (Shuster 2007);

– zunehmende Substitution von Amniozentesen und Chorionzottenbiopsien durch nichtinvasive Gewinnung fetaler Zellen bzw. DNA aus mütterlichem Blut mit anschließender genetischer Untersuchung;

– Ausweitung des Spektrums der untersuchbaren genetischen Anomalien und Erkrankungen an nichtinvasiv gewonnenen fetalen Zellen bzw. fetaler DNA;

– Ausweitung der Zahl der pränatalen genetischen Untersuchungen an nichtinvasiv gewonnenen fetalen Zellen bzw. fetaler DNA.

2.6.2 Implikationen für die künftige Pränataldiagnostik

Für eine derartige künftige Pränataldiagnostik ergeben sich – im Vergleich zur heutigen Situation – folgende Implikationen:

Zurzeit wird für jede Anomalie und Krankheit auf der Ebene der Fachgesellschaften bzw. des gemeinsamen Bundesausschusses einzeln bewertet und entschieden, ob bestimmte Tests in ein Screeningprogramm übernommen werden. Die Möglichkeiten der Multiplexanalyse mittels DNA-Arrays könnte diesen zurzeit noch bestehenden Unterschied zwischen Screening und indizierten diagnostischen Untersuchungen zunehmend verwischen. Gleichzeitig wird auch vorgeschlagen, bestimmte prädiktive Tests bzw. Tests zum Überträgerstatus gar nicht erst für Pränataluntersuchungen anzubieten, wenn dafür keine überzeugenden familienanamnestischen Gründe vorliegen (Shuster 2007). Dieser Beschränkung liegt die Überlegung zugrunde, das bereits das Angebot einer pränatalen genetischen Untersuchung eine spätere Handlung in Abhängigkeit vom Testergebnis impliziert, die im Falle der Pränataldiagnostik besonders folgenschwer sein kann (Schwangerschaftsabbruch, Beeinflussung künftiger Reproduktionsentscheidungen des betroffenen Paars und seiner Verwandten). Dies erfordert argumentativ gut abgestützte Prozesse unter ausgewogener Einbindung der relevanten Interessensvertreter, die darauf abzielen, einen Konsens darüber herzustellen, welche pränatalen Tests angeboten werden sollten und welche nicht.

Inhärent in den entsprechenden Untersuchungsverfahren ist, dass sie in der Regel Informationen mit Wahrscheinlichkeitscharakter liefern. Insbesondere in der Situation der Schwangerschaft werden solche Informationen oft als nicht bewältigbar, Ängste auslösend, uneindeutig und irreführend empfunden, und dies umso mehr, je mehr Krankheiten und Normabweichungen sie umfassen (Shuster 2007). Zudem steigt die Zahl der falsch positiven oder auch falsch negativen Fälle mit der Zahl der verschiedenen genetischen Variationen, die untersuchbar sind. Selbst Tests mit 99,9 prozentiger Genauigkeit würden einen falsch positiven Befund je 1 000 gescreenter Feten liefern und weitere Untersuchungen zur Überprüfung dieser Verdachtsdiagnose nach sich ziehen, sofern entsprechende Verfahren überhaupt zur Verfügung stehen. Dies führt zu dem Paradoxon, dass es umso unwahrscheinlicher wird, verwertbares Wissen über die Gesundheit eines Fetus zu erlangen, je detaillierter, aber ungezielter die Suche nach möglichen genetischen Defekten und Abweichungen ist.

Über 90 Prozent der betroffenen Eltern, die sich mit einem positiven Befund der Pränataldiagnostik (in Bezug auf Erbkrankheiten mit hoher Penetranz) konfrontiert sehen, entscheiden sich für einen Schwangerschaftsabbruch (Gaisser et al. 2006). Darüber hinaus zeigen Erfahrungen aus der vorgeburtlichen und genetischen Beratung, dass die Kenntnis, mit einem Kind mit Auffälligkeiten (auch geringeren Grades) schwanger zu sein, während der Schwangerschaft, ggf. aber auch noch in der postnatalen Beziehung zu einer Entfremdung der Mutter von ihrem ungeborenen Kind führen kann (Gaisser et al. 2006, S. 22).

Zudem wird es nicht mehr möglich sein, bei Multiplexgentests eine umfassende Aufklärung für jede einzelne zu testende Krankheit bzw. Anomalie vorzunehmen und eine informierte Zustimmung einzuholen.

In Abwesenheit verbindlicher (gesetzlicher, standesrechtlicher, fachwissenschaftlicher) Regelungen, welche genetischen Defekte in ein Pränatalscreening einzuschließen sind, ist es wahrscheinlich, dass sowohl auf aufseiten der Ärztinnen und Ärzte als auch der Schwangeren genetische Tests über das medizinisch notwendige und sinnvolle Maß hinaus angeboten bzw. nachgefragt werden. Dadurch könnten sich die zuvor skizzierten, bereits heute beobachtbaren nichtintendierten Entwicklungen in der Pränataldiagnostik verstärken. Vor diesem Hintergrund besteht Bedarf nach Implementierung bzw. Stärkung von Prozessen und Strukturen, die eine informierte Zustimmung vor Eintritt in die pränataldiagnostischen Verfahren sowie eine Bewältigung im Falle eines positiven Befundes adäquat ermöglichen.

2.7 Fazit

Mit dem zunehmenden Einzug der individualisierten Medizin in die Gesundheitsversorgung ist für die Gesundheitsberufe, insbesondere das ärztliche Personal, ein erheblicher Aus- und Weiterbildungsbedarf verbunden. Hier besteht mittelfristig Klärungsbedarf, welche Ausbildungsziele erreicht, welche Ausbildungsinhalte vermittelt

werden sollen, welcher Ressourceneinsatz hierfür adäquat ist und welche Maßnahmen hierfür zu implementieren sind.

Zugleich wird die Notwendigkeit zur Integration von vielfältigen Gesundheitsdaten und medizinischen Disziplinen neue Aufbau- und Ablauforganisationen und Kooperationsformen bei Leistungserbringern im stationären und ambulanten Sektor sowie sektorenübergreifend erfordern.

Zurzeit ist offen, ob Leistungen der individualisierten Medizin künftig eher in einer begrenzten Anzahl spezialisierter Einrichtungen oder breit in vielfältigen Einrichtungen der Gesundheitsversorgung erbracht werden könnten. Dies wird sicherlich wesentlich davon beeinflusst, welche Anforderungen mit welchem Verbindlichkeitsgrad an die Qualifikation des Personals, die sächliche Ausstattung und die Qualität der Leistungserbringung gestellt werden. Ob sich die jüngst in der Landschaft aufgetretenen Unternehmen, die sich auf das Angebot von genombasierten Tests an Ärzte oder direkt an Patienten spezialisiert haben, in dieser Form werden dauerhaft etablieren können, ist ebenfalls noch nicht zu beurteilen.

3. Beiträge einer individualisierten biomarkerbasierten Medizin zur Prävention

3.1 Gesundheitspolitische Bedeutung von Prävention und Früherkennung

Unter Prävention versteht man die generelle Vermeidung eines unerwünschten Zustands. In Bezug auf die Gesundheit umfasst sie alle zielgerichteten Maßnahmen und Aktivitäten, die eine bestimmte gesundheitliche Schädigung verhindern, weniger wahrscheinlich machen oder verzögern (Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 2001, S. 71). Unter Gesundheitsförderung wird die Stärkung gesundheitsbezogener Fähigkeiten ohne Bezug auf eine konkrete Krankheit verstanden. Mit Blick auf eine bestimmte Erkrankung unterscheidet man die drei Ebenen der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. Im Folgenden steht die Primärprävention im Vordergrund.

Als (primäre) Prävention (Vorbeugung, Risikoschutz) wird die gezielte Verhütung des Auftretens von bestimmten Krankheiten und ihren Folgen verstanden. Sie richtet sich an die (noch) Gesunden. Die primäre Prävention umfasst Maßnahmen, die das erstmalige Auftreten einer Erkrankung verhindern oder verzögern. Die Interventionen können sich auf das Verhalten von Individuen und Gruppen beziehen (sog. Verhaltensprävention) und beispielsweise Aufklärung über krankheitsvermeidende Verhaltensweisen, vorbeugende Medikamentenbehandlungen, veränderte Ernährung oder Lebensstiländerungen umfassen. Je nach Krankheitsursachen kann auch eine Verhältnisprävention, die an Umweltfaktoren ansetzt, möglich sein (z. B. bewegungsfördernde Umwelt, Hygienebedingungen).

Neben allgemeinen gesundheitsfördernden und -erhaltenden Maßnahmen (z. B. Hygiene, Lebens- und Wohnumfeld, Impfungen und Gesundheitsvorsorge) umfasst die Prävention auch Programme zur Förderung eines gesundheitsfördernden Lebensstils (z. B. Programme für mehr Bewegung, bessere Ernährung, Raucherentwöhnung und Stressabbau) sowie Früherkennungsuntersuchungen, um Fehlentwicklungen, Krankheiten und Behinderungen in einem frühen Stadium zu erkennen und um so früh wie sinnvoll die notwendigen medizinischen Behandlungen einleiten zu können. Dabei ist heute unstrittig, dass Prävention und Gesundheitsförderung zielgruppenspezifisch auszurichten sind. Insbesondere sind Geschlechts-, Bildungs- und Altersunterschiede zu berücksichtigen.

Bislang ist das deutsche Gesundheitsversorgungssystem vor allem auf die Akutversorgung und damit auf die „Reparatur“ bereits aufgetretener Gesundheitsschäden ausgerichtet. Dieses Modell stößt jedoch angesichts des demografischen Wandels mit einer absehbaren Zunahme des Anteils multimorbider älterer Menschen, der stark steigenden Inzidenz und Prävalenz chronischer Erkrankungen, bei denen keine Heilung herbeigeführt werden kann, sowie steigenden Gesundheitsausgaben für die Behandlung von Krankheiten zunehmend an seine Grenzen. Dies hat gravierende Auswirkungen auf die Lebenssituation des Einzelnen, auf die Finanzierbarkeit der sozialen Sicherungssysteme, auf die Leistungsfähigkeit von Unternehmen und schließlich auf die Leistungsfähigkeit der Volkswirtschaft.

Vor diesem Hintergrund hat das Konzept, Krankheiten möglichst gar nicht erst entstehen zu lassen, in den letzten Jahren an gesundheitspolitischer Bedeutung gewonnen (Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 2001, S. 71). Es ist erklärtes Ziel der Bundesregierung, die Gesundheitsförderung und Prävention als Instrument zur Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung auszubauen, zu einem Leitbild der Gesundheitspolitik und anderer Politikbereiche zu entwickeln und – neben Heilung, Pflege und Rehabilitation – als vierte Säule im Gesundheitswesen fest zu verankern. Hiermit werden folgende Erwartungen verbunden:

- für die Bevölkerung die Lebensqualität, die Leistungsfähigkeit und die Produktivität bis ins hohe Alter zu erhalten und zu erhöhen;
- Frühverrentungen zu vermeiden;
- zu einem gesunden Altern, zum Erhalt der Selbständigkeit und Mobilität und zur Vermeidung von Pflegebedürftigkeit beizutragen;
- einen großen Teil der im heutigen System erforderlichen Gesundheitsausgaben zu vermeiden;
- einen Beitrag zur volkswirtschaftlichen Produktivität und internationalen Wettbewerbsfähigkeit zu leisten.

Derzeit stellen Gesundheitsförderung und Prävention jedoch nur einen geringen Anteil von ca. 4,5 Prozent aller öffentlichen und privaten Gesundheitsausgaben dar, sodass hier erheblicher Handlungsbedarf, aber auch große, noch nichtausgeschöpfte Präventionspotenziale bestehen dürften. Sie werden insbesondere in den folgenden Bereichen gesehen (Apitz/Winter 2004):

– Prioritätensetzung und Ressourcenallokation in Richtung Gesundheitsförderung und Prävention;

– Strukturbildung, Koordinierung und Vernetzung von ambulantem, stationären und anderen Bereichen wie Ernährungsberatung, Arbeitsmedizin, Rehabilitation, Pflege;

– Zielgruppenerreichung und Nachhaltigkeit;

– Aus-, Weiter- und Fortbildung, Qualitätssicherung und Evaluation;

– Präventionsforschung;

– Stärkung der Eigenverantwortung und Partizipation.

Grundsätzlich handelt es sich bei Präventionsmaßnahmen um eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe, in die verschiedene Akteure wie Bundes- und Landesregierung, zuständige Behörden, Ärzteschaft, gesetzliche und private Krankenversicherungen, öffentlicher Gesundheitsdienst sowie die Arbeitgeber eingebunden werden sollten. Zudem muss bei den einzelnen Bürgerinnen und Bürgern die Bereitschaft vorhanden sein, Verantwortung für die eigene Gesundheit zu übernehmen und Maßnahmen zu ergreifen, die Gesundheit zu fördern und möglichst zu erhalten. Daher muss es auch integraler Bestandteil von Gesundheitsförderung und Prävention sein, Bürgerinnen und Bürger zur Wahrnehmung dieser Eigenverantwortung zu motivieren und sie zur Umsetzung zu befähigen.

3.2 Beiträge genetischen Wissens zur Epidemiologie- und „Public-Health"-Forschung

Voraussetzung für präventive Maßnahmen ist die Kenntnis der wesentlichen Faktoren und Ursachen für die jeweilige Krankheit, der vorgebeugt werden soll. Diese Erkenntnisse stammen ganz überwiegend aus der epidemiologischen Forschung, die untersucht, welche Risikofaktorenkonstellationen (z. B. Expositionen gegenüber Umweltschadstoffen und Krankheitserregern, Ernährung, Übergewicht, Bluthochdruck, Bewegung, sozialer Status etc.) in ihrem Zusammenwirken als Faktorenbündel die Gesundheit beeinträchtigen können. Auf diese Weise kann die Bevölkerung nach dem Ausmaß des Vorliegens von Risikofaktorenkonstellationen in Risikogruppen unterteilt werden, die sich im Ausmaß ihres Risikos, an der jeweiligen Krankheit zu erkranken, unterscheiden. Dabei liegt es nahe, den Personen mit erhöhtem Risiko bevorzugt Präventionsmaßnahmen anzubieten.

Allerdings handelt es sich bei den Korrelationen zwischen Risikofaktoren und Erkrankung nicht notwendigerweise um einen ursächlichen, sondern vielmehr um einen durch Beobachtung und Wahrscheinlichkeitsberechnung hergestellten Zusammenhang. Dies hat zur Folge, dass in der Bevölkerung ein vergleichsweise hoher Anteil von tatsächlich Erkrankenden zu beobachten ist, die keinen Risikofaktor aufweisen, und von Nichterkrankenden mit einem hohen Risikofaktorenbesitz („Davongekommene"). Eine auf die Vermeidung der Risikofaktoren ausgerichtete Präventionsstrategie in der Gesamtbevölkerung würde dann aber von einem weitaus größeren Teil der Bevölkerung Lebensstilveränderungen, Änderung von Verhaltensweisen und Verzicht auf gesundheitsschädlichen Konsum erfordern, als es erforderlich wäre, wenn man zielgenauer nur diejenigen Personen erreichen könnte, denen aufgrund der vorliegenden Evidenz die Interventionen tatsächlich nützen würden. Dies ist aus zwei Gründen kritisch: Zum einen bedeuten diese wenig zielgenauen Interventionen eine Fehlallokation von Ressourcen auf der „Public-Health"-Ebene. Zum anderen wird von dem betroffenen Individuum ein hohes Maß an Bereitschaft und Fähigkeit zur Umstellung auf in der Lebenswelt nur schwierig realisierbaren Verhaltensweisen verlangt. Dies könnte den Betroffenen viel leichter vermittelt werden, wenn durch eine größere Zielgenauigkeit die Wirksamkeit der Präventionsmaßnahmen deutlich erhöht werden könnte.

Durch die Integration der Erforschung von genetischen Faktoren in die epidemiologische Forschung (Genetische Epidemiologie, Bammann/Wawro 2006) wird die epidemiologische Wissensbasis um genetische Faktoren erweitert, die bislang einer Analyse nicht zugänglich waren. Dies soll letztlich für die Gesundheitsvorsorge nutzbar gemacht werden („public health genetic") (Brand/Brand 2006 u. 2007). Beiträge werden zurzeit vor allem darin gesehen, die bisherige Epidemiologie und „Public-Health"-Forschung um die Berücksichtigung von Genen als Einflussfaktoren zu ergänzen. Dadurch verspricht man sich Erkenntnisgewinn in folgenden Bereichen:

– Ermittlung, welche Beiträge bestimmte genetische Faktoren in einer bestimmten Population mit ihren spezifischen Expositionsbedingungen zum Krankheitsgeschehen leisten;

– Untersuchung der Muster des Auftretens von Krankheiten in Populationen;

– Ermittlung des Anteils der Erkrankungen, die auf wenigen Genen mit hoher Penetranz beruhen;

– besseres Verständnis und Quantifizierung von Umweltrisikofaktoren;

– Identifizierung bislang unbekannter Umweltrisikofaktoren bzw. Bestätigung vermuteter Umweltrisikofaktoren durch Toxikogenomik bzw. Gen-Umwelt-Interaktionsanalyse;

– Ableitung von Hypothesen für die Ausgestaltung präventiver Maßnahmen aus der vertieften Kenntnis des Krankheitsmechanismus (z. B. welches Medikament gegeben werden sollte; ob in dieser Subpopulation Verzicht auf Salz, Gabe von Folsäure, Gabe von antioxidativen Vitaminen bei Kindern mit Asthma etc. Effekte erwarten lässt);

– weitergehende Stratifizierung von Patienten bzw. Versuchspersonen auf der Basis geeigneter genetische Marker bzw. Genomprofile in Studien, in denen die Wirksamkeit von Präventionsmaßnahmen untersucht wird;

– Verlaufsbeobachtung, Messung von Wirkungen der Intervention, Entscheidung für den Übergang in eine

andere Stufe des Präventionsprogramms anhand molekularer Biomarker bzw. intermediärer Endpunkte (z. B. Proteom-, Expressionsprofil-, Metabolomdaten).

3.3 Potenziale der individualisierten Medizin zur Verbesserung der Prävention

Im Rahmen der biomarkerbasierten individualisierten Medizin erhofft man sich eine Verbesserung der bisherigen Präventionspraxis insbesondere in folgenden Punkten:

- feinere Stratifizierung der Bevölkerung in Risikogruppen durch Integration neuer, bislang nichtberücksichtigter Risikofaktoren bzw. Biomarker (z. B. Gene) mit dem Ziel einer zuverlässigen Identifizierung spezifischer Risikogruppen in größeren Populationen auf der Basis gesicherter genetisch-epidemiologischer Zusammenhänge (Brand/Brand 2007, S. 139);
- gezielte Zuführung von Risikogruppen zu Präventionsmaßnahmen, die ggf. nach der Höhe des ermittelten Risikos abgestuft sind;
- individuenbezogene Ermittlung des Erkrankungsrisikos und damit verbunden eine erhöhte Motivation zur Prävention;
- Entwicklung individuell maßgeschneiderter Interventionen, dadurch erhöhte Wirksamkeit und erhöhte Motivation;
- Einsatz von Biomarkern zur Verfolgung der Wirksamkeit von Präventionsmaßnahmen und ggf. zur Ermittlung des Übergangs auf eine andere Stufe der Intervention;
- biomarkerbasierte Verfahren zur Früherkennung von komplexen Krankheiten in einem Stadium, in dem ihr Ausbruch noch verhindert, eine Heilung erreicht bzw. ihr Verlauf günstig beeinflusst werden kann.

Noch weiter geht die – meist von Lobbygruppen der individualisierten Medizin vorgetragene – Vision, die biomarkerbasierte individualisierte Medizin stelle sogar einen wesentlichen Treiber für einen Umbau des derzeit auf die akutmedizinische Versorgung ausgerichteten Gesundheitssystems in ein auf Prävention ausgerichtetes System dar.

3.4 Anforderungen an Screening- und Präventionsmaßnahmen

In Anlehnung an Kriterien, die zur Beurteilung der Sinnhaftigkeit von Screeningverfahren (Wilson/Jungner 1968) und als ethische Legitimationsvoraussetzungen für Präventionsprogramme (Marckmann 2008) formuliert wurden, ergeben sich folgende Anforderungen an biomarkerbasierte Risikoermittlungs- und Frühdiagnoseverfahren sowie die sich daran anschließenden Präventionsmaßnahmen:

- die Erkrankung, die getestet werden soll, stellt ein erhebliches Gesundheitsproblem dar;
- der Verlauf der Krankheit ist bekannt;
- es gibt ein frühzeitig erkennbares Stadium der Krankheit bzw. definierte Risikogruppen. Mögliche Zielgruppen für eine prädiktiv-probabilistische genetische Untersuchung sind: Individuen (genetisches Risiko a priori erhöht oder nicht erhöht); Familien (Kaskadenscreening); Bevölkerungsgruppen (z. B. gehäuftes Vorkommen einer bestimmten Mutation); Gesamtbevölkerung (generelles Screening);
- es stehen ein geeigneter und hinreichend valider Test zur Verfügung, mit dem Risikopersonen bzw. Frühstadien der Krankheit erkannt werden können;
- es stehen Interventionen zur Verfügung, deren Wirksamkeit wissenschaftlich hinreichend belegt ist und die bei positivem Testergebnis angeboten werden können;
- die Intervention in einem frühen Stadium hat deutliche Vorteile gegenüber einer Intervention in einem späteren Stadium;
- Nutzen und Risiken der Tests und der sich anschließenden Intervention stehen in einem günstigen Verhältnis zueinander;
- die erforderlichen Infrastrukturen und Ressourcen stehen im ausreichenden Maße zur Verfügung, um die erforderlichen Screening-, Diagnose- und Interventionsverfahren in der gesamten Zielgruppe (z. B. Bevölkerung) durchführen zu können. Zudem sollten Angebote für eine angemessene Überwachung, Vorbeugung, Information und Erziehung, Beratung und soziale Unterstützung verfügbar sein. Ein gleichberechtigter Zugang zu den Maßnahmen sollte gewährleistet werden können;
- die Kosten stehen mit dem Nutzen in einem angemessenen Verhältnis;
- es sind Verfahren implementiert, die Aufklärung, informierte Zustimmung, Vertraulichkeit, Datenschutz und die Vermeidung von Diskriminierung sicherstellen, sowohl für Teilnehmer als auch für diejenigen, die sich nicht an dem Screening- und Präventionsprogramm beteiligen;
- die Motivation zur Teilnahme ist wenig restriktiv und erfolgt z. B. durch Aufklärung und Anreize;
- die Einführung entsprechender Präventionsmaßnahmen erfolgt über faire, demokratisch legitimierte und transparente Entscheidungsverfahren.

Im Folgenden werden die wichtigsten Aspekte vertiefend diskutiert.

3.5 Identifizierung von Risikogruppen und Risikopersonen

Auf der Ebene des Individuums werden die Erwartungen an eine individualisierte Medizin von der Auffassung geleitet, dass die Kenntnis über das bestehende Risiko eine notwendige, wenn auch nicht hinreichende Voraussetzung für ein Verhalten ist, das auf die Vorbeugung dieser Er-

krankung abzielt. Dabei zeigt sich, dass trotz Kenntnis eines gesundheitlichen Risikos die Einschätzung der eigenen Vulnerabilität häufig nicht der tatsächlichen Gefährdung entspricht, sondern das eigene Risiko oft unterschätzt wird. Es besteht die Erwartung, dass auf der Basis von Genprofilen, aber auch durch geeignete Kombinationen anderer Biomarker für eine einzelne Person hingegen eine genauere Einschätzung des Risikos, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken, vorgenommen werden könnte, als dies zurzeit auf Basis der bekannten Risikofaktoren möglich ist. Man erhofft sich sodann, dass durch ein personenbezogen ermitteltes Erkrankungsrisiko bei der betreffenden Person eine größere Betroffenheit und Motivation zur Prävention erzielt werden kann.

Während ein Beitrag der genombasierten Ansätze zum Erkenntnisgewinn, wie Krankheiten entstehen, nicht bestritten wird, ist häufig Skepsis geäußert worden, inwieweit eine genauere Kenntnis prädisponierender Gene tatsächlich einen Mehrwert für die Prävention in der klinischen Praxis sowie auf „Public-Health"-Ebene zu leisten vermag, der zudem in einem angemessenen Verhältnis zu den aufgewendeten Ressourcen steht. Die Kritik richtet sich zum einen auf den sehr begrenzten klinischen Nutzen der derzeit zur Verfügung stehenden Tests, zum anderen auf die grundsätzliche Frage nach einer angemessenen Ressourcenallokation. Dies soll im Folgenden näher beleuchtet werden.

– Risikogene (bislang) ohne größere Relevanz für die klinische Entscheidungsfindung: Durch genomweite Assoziationsstudien sind für komplexe Krankheiten zahlreiche genetische Marker neu identifiziert worden, die relativ häufig in der Bevölkerung vorkommen, aber das Erkrankungsrisiko nur geringfügig erhöhen (Odds Ratio von 1,5 oder kleiner). Diese sind deshalb auch für sich alleine genommen klinisch ohne praktische Bedeutung (Willett 2002). Von entsprechenden Untersuchungen, obwohl sie von einigen Unternehmen bereits angeboten werden, wird beim gegenwärtigen Forschungsstand abgeraten (Hunter et al. 2008). Zudem eignen sie sich keineswegs für ein Screening (Wald et al. 1999). In umfassende Risikoscores können sie unter Umständen als zusätzlicher Risikofaktor integriert werden. Untersuchungen, in der Bevölkerung seltener vorkommende krankheitsassoziierte Genvarianten mit höherer Penetranz zu identifizieren, sind gerade erst angelaufen, ebenso wie die Suche nach Genkombinationen, die in ihrer Kombination ein klinisch relevant erhöhtes relatives Risiko beinhalten (Willett 2002; Zheng et al. 2008). Wegen der Schwierigkeit der Identifizierung solcher Kombinationen sowie des sehr hohen Aufwands (Untersuchungen an großen Populationen, Vielzahl von zu prüfenden Genkombinationen) wird dies in absehbarer Zeit aber wohl nur in Einzelfällen möglich sein. Vergleichend ist jedoch zu prüfen, ob die Messung z. B. physiologischer Parameter, die eine Integration genetischer und Umwelteinflüsse darstellen, letztlich im Hinblick auf eine klinisch relevante Entscheidung nicht aussagekräftiger ist.

– Geringer Beitrag genetischer Faktoren: Der Anteil genetischer Ursachen am Krankheitsgeschehen ist häufig nur klein, verglichen mit anderen Risikofaktoren, wie beispielsweise dem Tabakrauchen und der Ernährung. So geht man davon aus, dass 75 bis 90 Prozent der Krebserkrankungen umweltbedingt (und damit nichterblich bedingt) sind, sodass Umweltfaktoren etwa 90 Prozent aller Krebsfälle in Populationen erklären können. Auch für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall und Diabetes erklären die bekannten Umweltfaktoren über 70 Prozent der Erkrankungsfälle. Das heißt, bei den meisten Erkrankungen leisten nichtgenetische Faktoren wie der Lebensstil, die Arbeitsbedingungen, soziale und psychische Faktoren sowie die Umwelt den Hauptbeitrag, sodass genetische Faktoren darüber hinaus nur noch einen kleinen Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten können. Die wichtigsten umweltbedingten Ursachen für Krankheit und Tod sind Rauchen, ungesunde Ernährung, unzureichende Bewegung, übermäßiger Alkoholkonsum, Infektionen, Verletzungen und Exposition gegenüber Umweltgiften. Zudem sind die Umweltfaktoren eher einer Veränderung durch Interventionen zugänglich, während dies für genetische Faktoren nicht der Fall ist. Allerdings könnten sich hinter den nach heutigem Kenntnisstand dominierenden Umweltfaktoren als Ursachen tatsächlich Gen-Umwelt-Interaktionen verbergen – allerdings ist das bislang kaum untersucht worden (Hemminki et al. 2006).

– Geringer Anteil genetisch bedingter komplexer Krankheiten in der Bevölkerung: Der Anteil der komplexen Krankheiten, bei denen genetische Faktoren mit hoher Penetranz ursächlich sind, ist klein und liegt für die Hauptkrebsarten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter 5 Prozent (Hemminki et al. 2006, S. 961; Willett 2002). Familiär gehäufte Krebserkrankungen mit niedriger Penetranz könnten einen Anteil von etwa 10 Prozent an allen Krebsfällen haben. Die hierfür ursächlichen Gene sind weitgehend bekannt. Es ist unwahrscheinlich, dass beispielsweise durch genomweite Assoziationsstudien noch weitere ähnlich hoch penetrante Gene für komplexe Krankheiten in größerem Umfang entdeckt werden können.

– Erreichung von Zielgruppen als „Flaschenhals": Das Fallbeispiel Diabetes zeigt, dass es nicht notwendigerweise und in jedem Fall neuartiger Biomarker und Diagnoseverfahren zur Erreichung von Präventionszielen bedarf, sondern dass fallweise etablierte Verfahren für eine Ermittlung von Risikopersonen und für die Diagnosestellung bereits ausreichend wären, wenn deren Potenziale nur hinlänglich ausgeschöpft würden. Optimierungsbedarf besteht vielmehr im Hinblick darauf, ob, durch welche Maßnahmen und unter welchen Rahmenbedingungen die relevanten Zielgruppen überhaupt im erforderlichen Maße für eine Risikospezifizierung erreicht werden wollen bzw. können.

– Definition geeigneter Zielgruppen: Zu klären ist, ob die gewünschten „Public-Health"-Effekte besser

durch die Adressierung von Hochrisikogruppen oder aber durch populationsbezogene Präventionsansätze erreicht werden können. Dies hängt wesentlich von den Interventionsmöglichkeiten ab. Wenn die nachfolgenden Präventionsmaßnahmen weitgehend auf eine „gesunde Lebensführung“ hinauslaufen, die für die Prävention verschiedener Krankheiten empfohlen werden, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob in diesen Fällen eine krankheitsspezifische und möglicherweise kostenintensive Risikospezifizierung tatsächlich sinnvoll ist. Warum sollte man genetische Suszeptibilitäten (mit hohem Aufwand) untersuchen, wenn bekannt ist, wie man sie durch Veränderung der Umwelt prävenieren kann? Denn wenn man die verursachenden Umwelteinflüsse beseitigen kann, spielt Suszeptibilität keine Rolle mehr (Khoury et al. 2005).

Umgekehrt lässt sich hieraus für die biomarkerbasierte individualisierte Medizin ableiten, dass die Bereitstellung valider Suszeptibilitäts- und Früherkennungstests alleine nicht ausreichen wird, um Präventionsziele zu erreichen. Vielmehr weist die geringe Inanspruchnahme der allgemein angebotenen Vorsorgeuntersuchungen für Erwachsene darauf hin, dass es zusätzlicher Anstrengungen und Maßnahmen bedarf, die jeweiligen Zielgruppen und -personen tatsächlich und möglichst zielgenau zu erreichen, und dass eine Einbettung der prädiktiven und diagnostischen Möglichkeiten in ein Gesamtkonzept, wie im Kapitel VII.3.3.4 skizziert, erforderlich ist.

3.6 Erhöhte Wirksamkeit durch individuell maßgeschneiderte Interventionen?

Voraussetzung für den klinischen Nutzen von Risikospezifizierungen auf der Basis von krankheitsassoziierten Genvarianten bzw. Genprofilen ist, dass sich geeignete Interventionen anschließen.

Zwar gibt es für die meisten komplexen Krankheiten Präventionsmaßnahmen auf der Basis der zurzeit bestverfügbaren Evidenz und es wird als wahrscheinlich erachtet, dass dadurch auch wesentliche Präventionsziele erreicht werden können. Ob durch Präventionsmaßnahmen das Auftreten von Krankheiten wirklich verhindert oder zumindest herausgezögert werden kann, ist für viele Maßnahmen bis heute nicht schlüssig beantwortet. Gründe liegen in der Komplexität der Ätiologie, der Interventionen und ihrer Wirkungen. Entsprechende Nachweise sind auch schwierig und aufwendig zu führen, da sie ja teilweise sehr lange Zeiträume und große Probandengruppen umfassen müssten. In der Präventionsforschung geht es gegenwärtig darum, das noch lückenhafte Wissen über systemische Faktoren der Krankheitsentstehung zu erweitern, neue Präventionsmaßnahmen und -konzepte zu entwickeln und den Nutzen neuer und bestehender primär- und sekundärpräventiver Maßnahmen wissenschaftlich zu stärken und zu untermauern (Evaluation). Zudem geht es darum, die Wirksamkeit und Kostenwirksamkeit zu verbessern. Wege werden insbesondere in einer besseren zielgruppenspezifischen Ausrichtung von Prävention und Gesundheitsförderung gesehen. Insbesondere sind Bildungs-, Geschlechts- und Altersunterschiede sowie sozialer Status und Migrationshintergrund zu berücksichtigen.

Die bisherigen Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass wirksame Präventionsmaßnahmen für die meisten komplexen Krankheiten wahrscheinlich spätestens im mittleren Lebensalter beginnen müssten, eine dauerhafte aktive Mitwirkung der Risikopersonen erfordern und ihnen auch Änderungen der Lebensweise abverlangen würden. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass dieser Typ von Präventionsmaßnahmen jedoch schwierig zu implementieren und durch niedrige Erfolgsquoten gekennzeichnet ist, weil Risikopersonen solche Maßnahmen nicht dauerhaft durchhalten (Rabins 2007).

Hier wird den individuellen Genprofilen das Potenzial zugemessen, individuell maßgeschneiderte Interventionen zu ermöglichen. Dafür spricht, dass eine (phänotypisch einheitlich erscheinende) Krankheit auf verschiedenen Polymorphismen in verschiedenen Genen beruhen kann und diese verschiedenen Typen in ihrer Gesamtheit deshalb durch eine einheitliche Intervention möglicherweise nicht behandelbar bzw. prävenierbar sind. In solchen Fällen könnte eine Stratifizierung der Betroffenen aufgrund von Genprofilen möglicherweise ein zusätzlicher Parameter sein, der bei der Auswahl geeigneter Präventionsoptionen herangezogen werden kann. Einschränkend ist jedoch zu beachten, dass es aufgrund der Vielzahl der möglichen krankheitsassoziierten genetischen Varianten bzw. Variantenkombinationen wohl keine profilspezifische Intervention wird geben können (obwohl solche Visionen publiziert wurden) bzw. deren Beitrag zur Reduktion des Krankheitsrisikos entsprechend dem geringen Beitrag der jeweiligen Genkombination auch nur gering sein könnte und daher kaum Sinn machen würde.

Umgekehrt wirken komplexe Umweltrisikofaktoren (z. B. Rauchen, bestimmte Ernährungsmuster) in der Regel über verschiedene Noxen und verschiedene, miteinander nichtverbundene Stoffwechselwege. Falls eine Suszeptibilität einer bestimmten Person nur in einem der möglichen Stoffwechselwege vorliegt, müsste die entsprechende Intervention äußerst spezifisch sein (z. B. Entfernen eines bestimmten Stoffes aus dem Tabakrauch oder Einnahme einer bestimmten schützenden Substanz). Solche präventiven Interventionen können in Einzelfällen entwickelt und angewandt werden (z. B. kondensatarme Zigarette), in den meisten Fällen kann eine sinnvolle Intervention trotzdem nur in der Vermeidung der Gesamtexposition liegen (z. B. mit Rauchen aufhören, Ernährung umstellen). In beiden Fällen wird eine Kenntnis des individuellen Genprofils zusätzlich zu den bekannten Risikofaktoren keinen oder einen nur geringen zusätzlichen klinisch relevanten Erkenntnisgewinn bringt.

3.7 Risiken und nichtintendierte Wirkungen

Im Rahmen der individualisierten Medizin wird meist unhinterfragt von der Prämisse ausgegangen, dass die Kenntnis des individuellen Risikostatus eine starke Motivation darstellen wird, der Gesundheit abträgliche Verhaltensweisen und Lebensstile zu ändern, um den Ausbruch der Krankheit zu vermeiden bzw. zu verzögern. Es ist je-

doch nicht auszuschließen, dass die Kenntnis auch unerwünschte Effekte in Bezug auf das Gesundheitsverhalten auslöst. Das Spektrum der Möglichkeiten reicht von Fatalismus (Prävention wird als nutzlos eingeschätzt, da die Krankheit als unveränderlich und schicksalhaft empfunden wird), negative psychische Effekte und Angst vor einer – möglicherweise niemals auftretenden – Erkrankung, Wahrnehmung des Risikostatus als bereits behandlungsbedürftigen Krankheitszustand bis hin zu leichtsinnigem Verhalten: Bei Personen, für die aufgrund einer Testung kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, für die also weiterhin „nur“ das durchschnittliche Erkrankungsrisiko für die Bevölkerung besteht, könnte der – falsche – Eindruck entstehen, sie „seien gesund“ und müssten daher auch die für alle Personen empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen nicht wahrnehmen.

Grundsätzlich – und nicht nur im Zusammenhang mit einer individualisierten Medizin – können präventive Maßnahmen auch Risiken bergen. Bei präventiver Gabe von natürlichen oder synthetischen Substanzen, die mit dem Stoffwechsel der Zielpersonen interagieren, besteht das Risiko von Nebenwirkungen bzw. der Verschlimmerung des Zustands genau in ihrer Zieldimension. Aber auch nichtmedikamentöse Präventionsmaßnahmen unterliegen der Gefahr von Nebenwirkungen, diese sind allerdings bei präventiven Arznei- oder Nahrungsergänzungsmitteln teilweise gravierender und besser belegt als bei verhaltensmedizinischen Präventionsmaßnahmen. Zur Erläuterung und Illustration folgende Beispiele:

– Basierend auf epidemiologischen Studien und In-vitro-Experimenten wurde dem Antioxidans Beta-Carotin das Potenzial zugesprochen, eine Schutzwirkung bei Lungenkrebs zu entfalten. Deshalb wurden entsprechende Supplementierungen empfohlen und durchgeführt, bis in der CARET-Studie – und anderen Studien – überzeugend nachgewiesen wurde, dass durch diese Supplementierung in Gruppen mit besonders hohem Lungenkrebsrisiko, nämlich starken Rauchern und Asbestarbeitern, der gegenteilige Effekt zu verzeichnen war, nämlich eine erhöhte Inzidenz von Lungenkrebs sowie ein Anstieg der Sterberate insgesamt sowie der auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführenden (Omenn et al. 1996).

– Zur medikamentösen Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden Risikopersonen Statine zur Senkung des erhöhten Cholesterinspiegels verordnet (Rosian et al. 2006). Im Jahr 2001 wurde das Medikament Lipobay, das den Wirkstoff Cerivastatin enthielt, vom Markt genommen, da sich gezeigt hatte, dass mit der Einnahme dieses Statins alleine oder in Kombination mit Gemfibozil ein höheres Risiko für die (bekannte Statin-)Nebenwirkung Rhabdomyolyse verbunden war als mit anderen Statinen (Thompson et al. 2003).

– Zur Behandlung von Depressionen und zur Suizidprävention bei von suizidgefährdeten Personen werden als Antidepressiva auch Inhibitoren der Serotoninwiederaufnahme (SSRIs) eingesetzt, die im Verdacht stehen, bei Kindern und Jugendlichen das Risiko für Selbstmordversuche bzw. die Häufigkeit suizidaler Gedanken zu erhöhen (Mann et al. 2006).

Diese Beispiele zeigen, dass auch bei präventiven Interventionen, ebenso wie bei therapeutischen Interventionen, eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken erforderlich ist. Diese an sich keinesfalls neue Erkenntnis sei hier besonders hervorgehoben, da dieser Aspekt im Zusammenhang mit der individualisierten Medizin und der Risikospezifizierung bislang überhaupt nicht thematisiert wird.

3.8 Fazit

Ein Kernelement der individualisierten Medizin ist die Erwartung, dass es in absehbarer Zeit für jedes Individuum eine personalisierte Risikospezifizierung auf Basis der Kenntnis prädisponierender Gene erstellt werden könne, um die betreffenden Personen in die Lage zu versetzen, Eigenverantwortung für die Gesundheit in Kenntnis ihres Erkrankungsrisikos zu übernehmen und präventive Maßnahmen zu ergreifen. Noch weitergehend ist die – meist von Lobbygruppen der individualisierten Medizin vorgetragene – Vision, die hierin sogar einen wesentlichen Treiber für einen Umbau des derzeit auf die akutmedizinische Versorgung ausgerichteten Gesundheitssystems in ein auf Prävention ausgerichtetes System sieht. Beim derzeitigen Stand von Wissenschaft und Forschung sind die Realisierungschancen jedoch skeptisch zu beurteilen, und es ist nicht absehbar, wie die individualisierte Medizin als zentraler Treiber für ein präventionsorientiertes Gesundheitsversorgungssystem fungieren könnte, wenngleich sie hiervon sicherlich profitieren könnte.

Bislang stehen keine Testverfahren zur Verfügung, die für sich genommen für eine Identifizierung von Risikopersonen bei bedeutsamen Volkskrankheiten oder gar für ein Bevölkerungsscreening geeignet wären; in Einzelfällen könnten sie durch Integration in bestehende Risikoscores die Vorhersagewerte verbessern. Inwieweit eine Risikospezifizierung künftig möglich werden könnte, hängt vom Erfolg gerade angelaufener Forschungsansätze ab, die auf die Identifizierung neuer Risikogene bzw. Genkombinationen von Relevanz für die klinische Entscheidungsfindung abzielen.

Gleichwohl werden entsprechende Tests mit fragwürdigem klinischen Nutzen bereits heute angeboten, und zwar bevorzugt gesundheitsbewussten, bildungsnahen, wohlhabenden Personen. Im Sinne des Verbraucherschutzes wäre es wünschenswert, neutrale, allgemeinverständliche Informationen bereitzustellen, um einer Irreführung über den möglichen Nutzen dieser Tests entgegenzuwirken und für diese Gruppe eine informierte, autonome Entscheidung in Kenntnis der gesamten Sachlage zu ermöglichen.

Inwieweit die genetischen Suszeptibilitätstests tatsächlich einen wirksamen Beitrag mit einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis zur Verbesserung der derzeitigen Präventionspraxis darstellen, kann beim derzeitigen Kenntnisstand nicht beantwortet werden, wird aber sehr kontrovers diskutiert. Empirische Daten zu Kosten/Nutzen und

Wirksamkeit sind nicht verfügbar und könnten auch nur in großangelegten, zeit- und ressourcenintensiven Studien erhoben werden. Allerdings besteht in der Präventionsforschung generell – nicht nur in Bezug auf die individualisierte Medizin – Bedarf, den Nutzen entsprechender Maßnahmen zu evaluieren und die Wirksamkeit und Kostenwirksamkeit zu verbessern. Zugleich zeigt die Analyse von Erfahrungen aus bisherigen Präventionsprogrammen bei komplexen Krankheiten, dass es sicherlich zu kurz gegriffen ist, eine Stärkung der Prävention allein durch die Bereitstellung neuer valider Suszeptibilitäts- und Früherkennungstests erreichen zu wollen. Dies wird nicht immer erforderlich, in anderen Fällen alleine nicht ausreichend sein. Vielmehr ist eine Einbettung der Testverfahren in ein umfassendes Gesamtkonzept erforderlich.

Hervorzuheben ist auch, dass durch die – erkenntnis- und technologiegetriebene – derzeitige Fokussierung auf genetische Faktoren in der genetischen Epidemiologie bzw. der „public health genetics“ eine Tendenz dazu besteht, die individuelle genetische Ausstattung eines Individuums als erklärenden Mechanismus für die Entstehung von Krankheit hervorzuheben. Für den Erkenntnisgewinn ist dies eine geeignete Vorgehensweise, die jedoch nicht ohne Weiteres auf die Konzeption von Präventionsmaßnahmen übertragen werden sollte. Vielmehr sind dafür die jeweiligen Anteile der unterschiedlichen Risikofaktoren und Wirkungsmechanismen zugrundezulegen. Auf diese Weise soll der Gefahr eines „blaming the victim“ vorgebeugt werden (Giesecke/Müters 2006), die bestünde, wenn man dem Individuum aufgrund seiner genetischen Disposition die Verantwortung für die Gesundheit zuschreiben würde, die dann primär eine Verhaltensprävention in der Verantwortung des einzelnen Individuums nahelegen würde. Wenn hingegen Umweltrisikofaktoren, gesellschaftliche oder strukturelle Mechanismen, die kaum der individuellen Kontrolle unterliegen, in sehr viel stärkerem Maße das Auftreten von Krankheit als individuelle genetische Dispositionen erklären, dann wäre vielmehr der Fokus auf einer Verhältnisprävention angezeigt.

4. Kompetenzen, Präferenzen und Verhalten von Patientinnen und Patienten bei der Nutzung der individualisierten Medizin

Die individualisierte Medizin spricht in besonderem Maße Aspekte der Patientenautonomie und der Konsumentensouveränität an, wenn sie in Aussicht stellt, zum einen Patienten mehr und bessere Informationen über ihren aktuellen und möglichen künftigen Gesundheitszustand als bisher zur Verfügung stellen zu können sowie ihnen möglichst große Wahlmöglichkeiten gemäß ihren Präferenzen zu geben.

Zugleich werden sich die erhofften positiven individuellen und kollektiven Gesundheitseffekte durch eine individualisierte Medizin nur realisieren lassen, wenn Bürgerinnen und Bürger nicht nur dazu bereit sind, Tests zur Ermittlung ihres individuellen Erkrankungsrisikos durchführen zu lassen, sondern auch in der Lage sind, das Testergebnis in ein – aus medizinischer und gesundheitspolitischer Perspektive – „sinnvolles“ und angemessenes gesundheitsbezogenes Handeln umzusetzen.

Im Folgenden wird zunächst analysiert, über welche Kompetenzen Patientinnen und Patienten verfügen müssen, um autonome und souveräne Entscheidungen über die eigene Gesundheit und Krankheit im Rahmen einer individualisierten Medizin tatsächlich ausüben zu können. Im zweiten Teil wird untersucht, welche empirischen Erkenntnisse darüber vorliegen, inwieweit sich bei Bürgerinnen und Bürgern, die sich genombasierten Suszeptibilitätstests unterziehen, ein aus dem jeweiligen Testergebnis aus medizinischer und gesundheitspolitischer Sicht ableitbares „sinnvolles“ und adäquates Verhalten anschließen wird.

4.1 Erforderliche Kompetenzen zur Nutzung der individualisierten Medizin durch Patientinnen und Patienten

Wenn Bürgerinnen und Bürger, Patientinnen und Patienten künftig die Möglichkeiten der individualisierten Medizin mit dem Ziel des Erhalts bzw. der Wiederherstellung ihrer Gesundheit nutzen wollen bzw. sollen, werden sie sich mit genombasierte Suszeptibilitätstests, Ermittlungen des individuellen Erkrankungsrisikos, Prognosen des Krankheitsverlaufs, der Schwere der Erkrankung sowie der Behandlungs- und Heilungschancen und auch Anpassungen von präventiven und therapeutischen Interventionen an den konkreten Krankheitsverlauf und an individuelle Präferenzen auseinandersetzen müssen. Dabei müssen sie folgende Herausforderungen bewältigen:

– generelle Kenntnis der Möglichkeiten der individualisierten Medizin und des möglichen Nutzens für die eigene Person;

– Identifizierung von Anbietern dieser Möglichkeiten, Vergleich ihres Leistungsangebots, der Qualität und des Preis-Leistung-Verhältnisses;

– vor Durchführung der Maßnahme Einholen einer umfassenden Aufklärung über die Maßnahme, ihre Zielsetzung, Durchführung, Nutzen und Risiken, eventuelle Alternativen, Kosten und Belastungen sowie mögliche Ergebnisse und sich daraus ergebende Konsequenzen als Basis für eine informierte Entscheidung für oder gegen die Durchführung der Maßnahme, dabei ggf. Nutzung unterschiedlicher Informationsquellen und Beratungsangebote;

– Fähigkeit zur Erschließung unterschiedlicher Informationsquellen und zum Verstehen komplexer Sachverhalte;

– Fähigkeit zum Treffen einer Entscheidung für oder gegen eine Maßnahme auf der Basis der eingeholten Informationen;

– Fähigkeit zur Bereitstellung der erforderlichen materiellen Ressourcen;

– Fähigkeit zum Verstehen des Ergebnisses von Tests mit prädiktiv-probabilistischem Charakter und zur

Entscheidung darüber, welche lebensweltliche Konsequenz daraus gezogen werden soll;

– Fähigkeit zur adäquaten Einschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos und zur Entscheidung darüber, welche Interventionen sich daran anschließen sollen;

– Fähigkeit zur dauerhaften, nachhaltigen Compliance mit Präventions- und Therapieschemata, selbst wenn dies Umstellungen der bisherigen Lebensführung beinhalten sollte;

– Fähigkeit zum Erkennen individueller Präferenzen, z. B. bei unterschiedlich zu priorisierenden Therapiezielen (z. B. Ausmaß der Einschränkung der bisherigen Lebensführung und der Intensität der therapeutischen Interventionen um bestimmte medizinisch definierte Therapieziele oder ein bestimmtes Maß an Lebensqualität zu erreichen) und zur erfolgreichen Kommunikation dieser Präferenzen im Arzt-Patient-Gespräch;

– Fähigkeit zur Bewältigung von schwerer Krankheit und zur Auseinandersetzung mit existenzieller Bedrohung, z. B. durch Mobilisierung eigener Kräfte, durch Einbindung in soziale Netzwerke, durch Inanspruchnahme psychosozialer Beratung, durch Selbsthilfegruppen.

Diese Fähigkeiten werden allgemein im Konstrukt der „Gesundheitskompetenz“ zusammengefasst. Gesundheitskompetenz wird als die Fähigkeit des Einzelnen verstanden, im täglichen Leben Entscheidungen zu treffen, die sich positiv auf die Gesundheit auswirken. Gesundheitskompetente Personen zeichnen sich durch eine Gestaltungs- und Entscheidungsfreiheit in Gesundheitsfragen aus sowie die Fähigkeit, Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen und in Handeln umzusetzen (Kickbusch 2006). Gesundheitskompetenz umfasst die Komponenten Wissen, Haltung, Werte und Verhaltensfähigkeiten und erfordert kognitive, motivationale, kommunikative und soziale Kompetenzen. Zudem wird sie auch von kulturellen und strukturellen Faktoren beeinflusst. Gesundheitskompetenz lässt sich in die folgenden Kompetenz- und Handlungsbereiche gliedern (Kickbusch 2006):

– Kompetenzbereich persönliche Gesundheit: Grundkenntnisse über Gesundheit, Wissen und die Anwendung von gesundheitsförderlichem, gesundheitsbewahrendem und krankheitsverhinderndem Verhalten, Selbstpflege und die Betreuung der Familie.

– Kompetenzbereich Systemorientierung: Die Fähigkeit, sich im Gesundheitssystem zurechtzufinden und als kompetenter Partner gegenüber Fachpersonal auftreten zu können.

– Kompetenzbereich Konsumverhalten: Die Fähigkeit, Konsum- und Dienstleistungsentscheidungen unter gesundheitlichen Gesichtspunkten zu treffen und notfalls auch seine Konsumentenrechte einzuklagen und durchzusetzen.

– Kompetenzbereich kognitive Kompetenzen: Kognitive Kompetenzen beziehen sich z. B. auf Fachwissen über die eigene Erkrankung oder Wissen über bestimmte Anbieter von Gesundheits- und Unterstützungsleistungen. Bei sozialen und kommunikativen Kompetenzen kann es sich z. B. um Verhandlungs- und Kommunikationsgeschick im Kontakt mit Leistungsanbietern (z. B. gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Arzt über die weitere Behandlung, das Hinterfragen von Anweisungen und Aussagen, das Abwägen von Entscheidungen sowie die Risikoeinschätzung), Strategien der Informations- und Hilfesuche und Fähigkeiten zur sozialen Bezugnahme in einer Selbsthilfegruppe handeln. Hierzu gehören auch individuelle Fähigkeiten, um mit einer Krankheit, einer Behinderung, seelischen Problemen oder Krisen konstruktiv umzugehen und sie bewältigen bzw. verarbeiten zu können (Kickbusch 2006).

4.2 Charakterisierung von Aspekten der Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung

Da zur individualisierten Medizin nur wenige spezifische Untersuchungen zu Aspekten der Gesundheitskompetenz vorliegen, können zum jetzigen Zeitpunkt nur Analogieschlüsse für die individualisierte Medizin aus Erkenntnissen gezogen werden, die in anderen Bereichen der Medizin und des Gesundheitswesens gewonnen wurden. Dabei zeichnen sich folgende Sachverhalte ab: Trendforscher verzeichnen eine wachsende Bereitschaft in der Bevölkerung, selbst etwas für die Gesundheit zu tun. Diese Bereitschaft ist bei Frauen ausgeprägter bei Männern und besonders hoch bei wirtschaftlich gutgestellten Personen in mittlerem bis höherem Lebensalter mit hohem Bildungsniveau. Das Gesundheitsbewusstsein ist verhältnismäßig gering ausgeprägt bei jungen Menschen sowie Personen in wirtschaftlich und sozial benachteiligten Lebenslagen. So steht ein Großteil der Bevölkerung Früherkennungsmaßnahmen und auch Gentests zwar grundsätzlich aufgeschlossen und positiv gegenüber. Hingegen ist die Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen und Präventionsmaßnahmen in der deutschen Bevölkerung insgesamt eher gering: Das freiwillige, von den Krankenkassen bezahlte Früherkennungsprogramm für Kinder weist die höchste Beteiligung auf, doch sinkt die Beteiligung mit zunehmendem Alter der Kinder: In den ersten beiden Lebensjahren (U3 bis U7) liegt die Beteiligung bei über 90 Prozent, sinkt bei späteren Untersuchungen aber auf etwa 80 Prozent. Sozial benachteiligte und ausländische Familien nutzen die Untersuchungen jedoch deutlich seltener. Über 35-Jährige haben Anspruch auf regelmäßige Gesundheits-Check-ups, die von den gesetzlichen Kassen finanziert werden und die der Früherkennung von Risikofaktoren für und Erkrankungen an Herz-Kreislauf- und Nierenleiden sowie Diabetes dienen. Hieran nehmen nur 17 Prozent der Anspruchsberechtigten teil. Dabei lassen sich geschlechts-, alters- und schichtspezifische Unterschiede beobachten: Generell ist das Gesundheitsbewusstsein, das Interesse an Früherkennungsuntersuchungen und Präventionsmaßnahmen, ihr Informations-

stand darüber und auch die tatsächliche Inanspruchnahme bei Frauen höher als bei Männern, bei Angehörigen der oberen Sozialschichten höher als bei Menschen in sozial benachteiligter Lage (Robert-Koch-Institut 2006, S. 122 ff.).

Das Niveau der Gesundheitskompetenz steigt mit dem Bildungsstand. Gesundheitskompetenz wird den Bürgern weder systematisch vermittelt, noch werden ihnen Gesundheitsentscheidungen im Alltag leichtgemacht. Damit wirken sich schon bestehende gesellschaftliche Ungleichheiten und Bildungsunterschiede verstärkt auf die Gesundheit aus (Kickbusch 2006; Bundesregierung 2005). So ist ein wechselseitiger Zusammenhang zwischen sozialer Lage und Gesundheit bzw. Krankheit zu beobachten: Zum einen haben die Schichtzugehörigkeit und damit verbundene Einkommenslagen, der Zugang zu Bildung, die Wohnsituation oder Erwerbstätigkeit bzw. Arbeitslosigkeit Auswirkungen auf die Gesundheit bzw. das Gesundheitsverhalten und beeinflussen den Zugang zur gesundheitlichen Versorgung („krank, weil einkommensschwach“). Zum anderen können der berufliche Status und die Einkommenssituation durch eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes negativ beeinflusst werden und so zu einem sozialen Abstieg führen („Einkommensschwach, weil krank“). Daten des bundesweiten Gesundheitssurveys 2003 zeigen, dass Erwachsene im mittleren Lebensalter, die in Umständen der relativen Einkommensarmut leben, häufiger gesundheitliche Probleme haben. Im Vergleich zur einkommensstärkeren Bevölkerung leiden sie vermehrt an Krankheiten oder Gesundheitsstörungen (42,1 Prozent gegenüber 36,7 Prozent), berichten häufiger von starken gesundheitsbedingten Einschränkungen in der Alltagsgestaltung (10,5 Prozent gegenüber 8,2 Prozent) und beurteilen ihren eigenen Gesundheitszustand öfter als schlecht oder sehr schlecht (10,2 Prozent gegenüber 5,0 Prozent) (Bundesregierung 2005, S. 111).

Insgesamt zeigt sich eine Kluft zwischen äußeren Anforderungen und eigenen Wünschen einerseits, und den eigenen Fähigkeiten und Möglichkeiten zur Umsetzung andererseits. Dies sei exemplarisch an den folgenden Aspekten illustriert, die im Rahmen von großangelegten Patientenbefragungen ermittelt wurden (Future Patient Project der Universität Zürich 2007 [http://www.gesundheitskompetenz.ch/]; Robert-Koch-Institut 2006):

– Wunsch nach Wahlmöglichkeiten: Fast alle Befragten wünschen Wahlmöglichkeiten, z. B. in Bezug auf die für sie richtige Krankenversicherung, den richtigen Hausarzt, oder bei Behandlungsmöglichkeiten. Bei der Versicherungs- und Arztwahl meint aber nur die Hälfte, sie hätte genügend Information, um diese Wahl zu treffen. Bei der Wahl zwischen Behandlungsmöglichkeiten gibt nur ein Viertel der Befragten an, dass ihre Hausärzte immer verschiedene Behandlungsoptionen vorschlagen. Rund 60 Prozent der Befragten beurteilen die Wahl einer Behandlung oder eines Medikamentes als mittel- bis hochkomplex, und die hierfür erforderlichen Informationen seien oftmals nicht verfügbar oder nicht verständlich.

– Wunsch nach aktiver Patientenrolle und Berücksichtigung von individuellen Patientenbelangen bei der medizinischen Entscheidungsfindung im Arzt-Patienten-Verhältnis: Das früher durch Bevormundung bzw. Paternalismus geprägte Verhältnis zwischen Arzt und Patient wird zunehmend von einem Leitbild abgelöst, in dem beide Partner gleichberechtigt sind (sog. „shared decision-making“). Gut 80 Prozent der Deutschen wollen gemeinsam mit ihrem Arzt oder ihrer Ärztin über ihre Behandlung entscheiden und eine aktive Rolle bei der Findung medizinischer Entscheidungen spielen, die ihre eigene Gesundheit betreffen; dass dies der Fall ist, glauben knapp 45 Prozent (Robert-Koch-Institut 2006, S. 205). Frauen und Männer haben ein ähnlich hohes Bedürfnis nach aktiver Beteiligung, mit steigendem Lebensalter nimmt dieser Wunsch allerdings ab.

– Information und Beratung: Damit Patienten eine sachgerechte, ihren Präferenzen entsprechende autonome Entscheidung treffen können, müssen sie gut informiert und beraten werden. Die Zahl der Informations- und Beratungsangebote im deutschen Gesundheitswesen ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen. Zu den Anbietern gehören Ärztekammern, Krankenhäuser und Krankenkassen ebenso wie Verbraucherzentralen, Patientenstellen und Selbsthilfegruppen. Zwar sind Ärztinnen und Ärzte nach wie vor die wichtigsten Informationsquellen, doch beziehen Bürgerinnen und Bürger Gesundheitsinformationen aus verschiedenen Quellen. Neben eher traditionellen Medien wie Radio, Fernsehen, Zeitungen und Büchern gewinnen Informationen von Krankenkassen und vor allem das Internet an Bedeutung, dessen sich inzwischen jeder Dritte zur Selbstinformation über medizinische Themen bedient. Das Internet wird überwiegend von Männern in Anspruch genommen, alle anderen Informationsquellen werden von Frauen häufiger genutzt. Allerdings führt das bisherige Angebot nicht notwendig zu einem besseren Verstehen: Nur gerade 26 Prozent geben an, dass die Informationen in den Medien einfach verständlich sind (Horch/Wirz 2005). Allerdings zeigen die Fallstudien (Kap. VI; Kap. VII.2.2.6), dass interessensgeleitete Informationsangebote sowie die institutionellen Rahmenbedingungen der medizinischen Leistungserbringung eine zeitnahe und umfassende Information und Aufklärung erschweren.

4.3 Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung als individualisierte Medizin

Patientinnen und Patienten sind vor allem von Krankheit konkret Betroffene, die Unterstützung und Hilfestellung bei der Bewältigung des Krankheitsgeschehens erwarten bzw. erhoffen – auch durch das ärztliche Personal. Aus der Perspektive der Kranken heraus empfinden sie eine Medizin als „individuell“, die diesen Bedürfnissen nach Hilfestellung bei der Krankheitsbewältigung in besonderer Weise entgegen kommt (Marstedt/Moebus 2002, S. 22 f.): Folgt man dem Konzept der Salutogenese, so wird der Mensch zur Auseinandersetzung mit existenzieller Be-

drohung und damit auch zur Bewältigung von schwerer Krankheit dadurch befähigt, dass es ihm gelingt, der Krankheit nicht hilflos ausgeliefert zu sein, sondern sie „handhabbar“ zu machen (z. B. durch therapeutische Maßnahmen), die Krankheit zu verstehen, indem z. B. krankheitsspezifische Zusammenhänge zur Erklärung des Leidens herangezogen werden, und schließlich Antworten auf den Sinn der Erkrankung zu finden, z. B. ihr eine Bedeutung in der Biografie zuzuweisen, eine mögliche Aufgabe zu formulieren, die durch die Krankheit gestellt sein könnte. Eine Unterstützung in diesen drei Dimensionen ist durch das Erbringen einer reinen Diagnose- und Therapieleistung jedoch nur unvollständig abgedeckt. Daraus ergeben sich die folgenden Erwartungshorizonte an die Patienten-Arzt-Beziehung (Girke 2007):

– Befund- und krankheitsprozessorientierter Behandlungsauftrag: Ein erster Erwartungshorizont betrifft die Erstellung eines zutreffenden Befundes, dem sich geeignete Interventionen anschließen, um akute Symptome zu beseitigen (z. B. Schmerzen) und Zielgrößen auf Normalwerte einzustellen (z. B. Einstellen von Blutdruck, Blutzucker, physiologischen Parametern auf Normalwerte), aber auch den Krankheitsprozess grundlegend im Hinblick auf eine Heilung beeinflusst. Hierzu gehört auch die Mobilisierung von patienteneigenen Ressourcen, selbst zur Gesundung beizutragen.

– Seelische Dimension: Neben der körperlichen Dimension des Krankseins ist stets auch die seelische Dimension, das aktuelle Befinden der Patientinnen und Patienten und ggf. ihres sozialen Umfeldes wahrzunehmen und zu berücksichtigen.

– Sinnfrage: Insbesondere bei schweren Erkrankungen stellt sich immer die Frage nach dem Sinn der Erkrankung („Warum ich, warum jetzt?“) und die existenzielle Frage, wie mit der Krankheit weitergelebt werden kann (Mehnert 2006a).

Diese Dimensionen der Krankheitsbewältigung und die daraus resultierenden Erwartungen an die Unterstützung durch die Ärzteschaft stellen besondere Anforderungen an die Patienten-Arzt-Beziehung. Idealerweise wird in dieser Beziehung „etwas Neues“ entwickelt, indem die allgemeinen Kenntnisse des Arztes zum Krankheitsbild und seiner Therapie der individuellen Patientensituation anverwandelt werden und umgekehrt die Patienten ihr Krankheitserleben in einen sinnstiftenden Kontext stellen lernen. Dies erfordert auf ärztlicher Seite klinische Erfahrung und auf Patientenseite Patientenkompetenz (Girke 2007), die es systematisch zu entwickeln gilt, zumal das im medizinischen Alltag übliche bzw. unter den herrschenden Rahmenbedingungen mögliche Maß an Zuwendung, Kommunikation und „sprechender Medizin“ hierfür als oft nicht ausreichend empfunden wird. Die berechtigten Erwartungen von Patienten an eine ärztliche Unterstützung bei der Bewältigung der Krankheit, die über befund- und krankheitsprozessorientierte Maßnahmen hinausgehen, werden durch den geringen Anteil von Beratungen an der ärztlichen Leistung sowie die hohe Spezialisierung von Fachärzten strukturell erschwert.

4.4 Fazit

Eine individualisierte Medizin erfordert ein hohes Maß an Gesundheitskompetenz bei den Patientinnen und Patienten. Auf absehbare Zeit werden eine hohe Aufgeschlossenheit gegenüber Maßnahmen der individualisierten Medizin, materielle und kognitive Voraussetzungen zu ihrer Nachfrage und Nutzung mit höherer Wahrscheinlichkeit bei gesundheitsbewussten, bildungsnahen Personen in höheren sozialen und einkommensstärkeren Gruppen anzutreffen sein, die damit auch zu einer bevorzugten Zielgruppe entsprechender medizinischer Leistungsangebote werden. Demgegenüber dürften bildungsferne Personen und Menschen in sozial benachteiligten Milieus mit höherer Wahrscheinlichkeit Schwierigkeiten haben, die entsprechenden Gesundheitskompetenzen und -ressourcen bereitzustellen, sofern sie hierbei nicht spezifisch unterstützt werden.

Unter der Annahme der Validität, Qualität und Wirksamkeit der Maßnahmen der individualisierten Medizin birgt dies die Gefahr, dass die Zielgruppen, die von ihnen gesundheitlich profitieren könnten, möglicherweise nicht in dem Maße erreicht werden wie es medizinisch wünschenswert wäre bei gleichzeitiger Über- und Fehlversorgung anderer Gruppen, was eine Fehlallokation von Mitteln sowohl auf individueller als auch gesellschaftlicher Ebene bedeuten würde. Dies weist auf die Notwendigkeit hin, zusätzliche zielgruppenspezifische Maßnahmen zu ergreifen, um medizinisch relevante, aber aus verschiedenen Gründen in ihrem Zugang zur individualisierten Medizin benachteiligten Gruppen zu erreichen.

Zusätzlich zu den in Kapitel VII.1 aufgezeigten erforderlichen Bemühungen zur Gewährleistung der klinischen Validität der Verfahren erscheint es im Sinne eines Verbraucherschutzes erforderlich, der neutralen, umfassenden, verständlichen und zielgruppengerechten Information von Patientinnen und Patienten über die Möglichkeiten, Grenzen und Risiken der verschiedenen Möglichkeiten der individualisierten Medizin besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Es gibt zwar durchaus vielfältige informelle und institutionelle Informationsangeboten, die jedoch im Hinblick auf die Qualität und Neutralität der Gesundheitsinformationen, die Vernetzung der Beratungsangebote, die regionale Verfügbarkeit und Zugänglichkeit sowie den Zuschnitt auf sozial Benachteiligte verbesserungsbedürftig sind.

Eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin stellt Optionen zur Bewältigung von Krankheit bereit, die befund- und krankheitsprozessorientiert sind. Von Kranken wird häufig aber gerade eine Medizin als „individuell“ empfunden, die in besonderem Maße die seelische Dimension und die Frage, wie mit der Krankheit weitergelebt werden kann, im Arzt-Patient-Verhältnis thematisiert und Handlungsoptionen entwickelt. Hierzu leistet eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin keine unmittelbaren Beiträge. Vielmehr sind gerade mit denjenigen Verfahren der individualisierten Medizin, die prädiktiv-probabilistische Informationen liefern, gerade bei schweren Erkrankungen besondere psychische Belastungen verbunden und es müssen schwierige Aufgaben gelöst wer-

den, um diese Testergebnisse und interpretieren und in Alltagshandeln zu transferieren. Dies weist auf die Notwendigkeit hin, die Erbringung dieser Leistungen der individualisierten Medizin in Kontexte einzubetten, die die erforderliche Unterstützung der Betroffenen durch „sprechende Medizin“ und psychosoziale Unterstützung gewähren können.

4.5 Präferenzen und Nutzungsverhalten bei genombasierten Suszeptibilitätstests

In den letzten Jahren ist eine recht umfangreiche Literatur entstanden, die sich in quantitativer und qualitativer Forschung damit befasst, wie Personen genetische Risiken wahrnehmen und damit umgehen. Im Allgemeinen sind genetische Tests zwar mit psychologischen Belastungen verbunden, in der Bilanz aber meist mit positiven psychologischen Veränderungen sowohl in Mutationsträgern als auch Nichtträgern korreliert. Allerdings betrifft der größte Teil dieser Publikationen genetische Tests für monogenetische Krankheiten mit hoher Penetranz. Beispiele hierfür sind Tests für die Huntington'sche Krankheit, für erblichen Brust- oder Eierstockkrebs oder familiäre Hypercholesterinämie (Saukko et al. 2006).

In Bezug auf diese monogenetischen Erbkrankheiten mit hoher Penetranz und die korrespondierenden Tests können in den folgenden Aspekten Unterschiede zu anderen Gebieten der klinischen Medizin und zu anderen medizinischen Informationen konstatiert werden (Henn/Schindelhauer-Deutscher 2007; Saukko et al. 2006):

- genetische Eigenschaften können beim derzeitigen Stand der Wissenschaft und Technik nicht verändert werden und stehen daher lebenslang fest;
- der genetische Status eines Menschen ist von organischen Symptomen unabhängig. Dies kann zur zeitlichen Entkopplung der genetischen von der klinischen Diagnostik führen und macht prädiktive und auch pränatale Untersuchungen möglich;
- wegen der individuell variablen Penetranz genetischer Dispositionen ist bei prädiktiver genetischer Diagnostik die Genauigkeit der Vorhersage für mögliche künftige Erkrankungen oft stark eingeschränkt;
- Wissen über genetische Eigenschaften kann über das betroffene Individuum hinaus auch für andere Mitglieder der Familie bedeutsam sein;
- genetische Information birgt das Potenzial, auch für andere als medizinische Zwecke verwendet zu werden. Wissen über genetische Eigenschaften kann zu sozialer Diskriminierung oder psychischen Reaktionen (z. B. Angst, Schuldgefühle) führen.

Weil genetische Informationen aus den zuvor genannten Gründen ein hohes psychosoziales Belastungspotenzial für von entsprechenden Krankheiten oder Risiken betroffene Personen bergen (Henn/Schindelhauer-Deutscher 2007) und zudem besonders schützenswerte Daten umfassen, wurde diesen Informationen ein exzeptioneller Status zugemessen. Der exzeptionelle Status genetischer Information ist ein bioethisches Konzept, das sich auf die Argumentation stützt, dass sich genetische Informationen in den zuvor genannten Punkten qualitativ von anderen Arten medizinischer Information unterscheiden. Deshalb rechtfertigen und erfordern sie auch besondere Maßnahmen. Hierzu zählen z. B. Datenschutz- und Antidiskriminierungsregelungen, informierte Zustimmung und humangenetische Beratung vor bzw. auch nach Durchführung entsprechender Tests.

Die humangenetische Forschung befasst sich jedoch zunehmend mit häufigen, multifaktoriellen Krankheiten wie Herzerkrankungen, Diabetes und Fettleibigkeit, die neben genetischen Faktoren vor allem durch den Lebensstil beeinflusst werden. Mit der Identifizierung einer Vielzahl von krankheitsassoziierten Genen durch genomweite Assoziationsstudien und der Verfügbarkeit von DNA-Arrays zur parallelen Durchmusterung zahlreicher Gene könnten in absehbarer Zeit Testverfahren breit angeboten werden, die in Aussicht stellen, noch nicht erkrankte Hochrisikoindividuen zu identifizieren. Im Rahmen der individualisierten Medizin wird üblicherweise von der Annahme ausgegangen, dass die Kenntnis des individuellen Risikostatus eine starke Motivation darstellen wird, der Gesundheit abträgliche Verhaltensweisen und Lebensstile zu ändern, um den Ausbruch der Krankheit zu vermeiden bzw. zu verzögern. Einige Firmen bieten derartige Dienstleistungen bereits für Privatpersonen an.

Ob sich diese hohen Erwartungen werden realisieren lassen, hängt jedoch wesentlich davon ab, inwieweit in Risikogruppen die Bereitschaft besteht, entsprechende genombasierte Tests überhaupt durchführen zu lassen und inwieweit sich – in Abhängigkeit vom jeweiligen Testergebnis – ein aus medizinischer und gesundheitspolitischer Sicht „sinnvolles“ und adäquates Verhalten anschließen wird. Die in den meisten Publikationen zur individualisierten Medizin unhinterfragte Prämisse, dass Bürgerinnen und Bürger entsprechende Testmöglichkeiten bereitwillig nutzen werden und sich ein rationales Verhalten, d. h. insbesondere eine Änderung der Lebensführung hin zu einem gesünderen Lebensstil, bei erhöhtem Risiko anschließen wird, ist bislang nicht durch empirische Daten abgesichert.

Vielmehr weisen Experten ausdrücklich darauf hin, dass die vergleichsweise positiven Reaktionen auf Gentests für monogene Erbkrankheiten nicht ohne weitergehende Überprüfung auf solche genombasierten Tests übertragen werden dürfen, die lediglich eine Suszeptibilität für häufige, multifaktorielle Krankheiten mit einem großen Einfluss von Umweltfaktoren auf Krankheitsentstehung und -verlauf feststellen. Vielmehr können die Wirkungen und die möglichen Grenzen beider Testtypen unterschiedlich sein. Insbesondere aus den Gesundheitswissenschaften, der Versorgungsforschung und der „Public-Health“-Forschung gibt es starke Hinweise darauf, dass die zuvor skizzierte Nutzung nur eine von zahlreichen, mindestens ebenso plausiblen Optionen des Umgangs mit den Tests und ihren Ergebnissen sein dürfte. So weist beispielsweise die vergleichsweise geringe Inanspruchnahme der allgemein angebotenen Vorsorgeuntersuchungen für Erwachsene und die geringe Nachhaltigkeit präventiver

Interventionsmaßnahmen darauf hin, dass es ggf. zusätzlicher Anstrengungen und Maßnahmen bedarf, die jeweiligen Risikogruppen und -personen tatsächlich und möglichst zielgenau zu erreichen. Darüber hinaus ist auch die Möglichkeit der folgenden nichtintendierten und gegenteiligen Effekte in Betracht zu ziehen (Haga 2006; Shiloh 2006):

– Genetisierung und Fatalismus: Hochrisikoindividuen könnten durch das Ergebnis eines genetischen Tests eine fatalistische Haltung einnehmen und nicht für Verhaltensänderungen motiviert sein, wenn sie das Testergebnis in der Weise auffassen, dass ihr Schicksal „genetisch determiniert“ sei und sie deshalb auch durch eine Verhaltensänderung keinen Einfluss auf ihr Erkrankungsrisiko nehmen könnten.

– Trügerische Sicherheit: Individuen, die ein Testergebnis erhalten, das für sie ein geringes genetisches Risiko ausweist, könnten sich in falscher Sicherheit wiegen und dadurch weniger motiviert sein, einen gesunden Lebensstil zu führen bzw. die üblichen Vorsorgemaßnahmen wahrzunehmen. Eventuell könnten sie risikoreiche oder der Gesundheit abträgliche Verhaltensweisen damit begründen, „dass sie ja nicht gefährdet seien“.

– Psychische Folgen: Ein erhöhtes genetisches Erkrankungsrisiko kann möglicherweise Angst vor einer – ggf. nie auftretenden – Erkrankung und der Test damit nichtintendierte negative psychische Effekte auslösen.

– Medikalisierung, „Gesunde Kranke“: Individuen könnten das Testergebnis, das lediglich das Vorliegen eines genetischen Risikofaktors ausweist, in der Weise fehlinterpretieren, dass sie tatsächlich erkrankt seien bzw. erkranken werden. Ein aus sowohl geringeren als auch erhöhten individuellen genetischen Risiken resultierendes Verhalten könnte dann sein, dass Betroffene, die sich als „gesunde Kranke“ wahrnehmen (Hubbard 1993), sich immer weiteren Tests und Interventionen unterziehen. In diese Richtung einer Medikalisierung gehen auch Hinweise, dass Betroffene, deren individuelles Erkrankungsrisiko durch einen genombasierten Test ermittelt wurde, eher als bei Ermittlung des Erkrankungsrisikos durch andere Verfahren annehmen, dass ihr Zustand einer medizinischen Intervention (z. B. Medikation) zugänglich sei als einer Änderung des Lebensstils (Saukko et al. 2006, S. 1950).

Um die Realisierbarkeit der individuellen und „Public-Health“-Gesundheitsziele durch individualisierte Medizin besser einschätzen zu können, ist daher eine genauere Kenntnis der Akzeptanz und des Nutzerverhaltens von Bürgerinnen und Bürgern, Patientinnen und Patienten in Bezug auf genombasierte Suszeptibilitätstests erforderlich.

Dieser Untersuchungsbedarf besteht auch noch aus einem weiteren Grund: In den letzten Jahren hat sich eine kontroverse Diskussion entwickelt, inwieweit auch genombasierten Suszeptibilitätstests, die lediglich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für häufige, komplexe Krankheiten anzeigen, derselbe exzeptionelle Status zugemessen werden sollte wie Gentests für monogene Erbkrankheiten mit hoher Penetranz. Vielmehr, so eine Argumentationslinie, zeichneten sich die genombasierten Suszeptibilitätstests durch Eigenschaften aus, die auch herkömmlichen Gesundheitsinformationen eigen seien, sodass sie sich folglich in dieses Spektrum integrierten. Somit würden genombasierte Informationen keinen Sonderstatus verdienen, nur weil sie mittels molekulardiagnostischer Techniken gewonnen wurden. Von Relevanz wäre vielmehr die Aussagekraft gesundheitlicher Informationen, die näher zu spezifizieren und anhand von Kriterien zu charakterisieren sei (Schröder 2006). Dabei ist prädiktiven Informationen besonderes Augenmerk zu schenken (Damm/König 2008; Nationaler Ethikrat 2007a). Entsprechende Kriterien für Gentests mit exzeptionellem Status wurden vom US Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing der National Institutes of Health und der UK Human Genetics Commission entwickelt (HCG 2002; SACGT 2001).

Zusätzlich zu diesen grundlegenden bioethischen Erwägungen stellt sich somit die Frage, inwieweit Betroffene und die Bevölkerung solche genetischen Suszeptibilitätstests in der medizinischen Versorgung im Vergleich zu anderen Verfahren als „exzeptionell“ wahrnehmen, d. h. daraus resultierende Testergebnisse als schwerwiegender (oder weniger schwerwiegend), die damit verknüpften Gesundheitsrisiken als besser (oder schlechter) behandelbar oder prävenierbar wahrnehmen bzw. ihnen ungewöhnliche psychologische oder gesellschaftliche Wirkungen zumessen (Saukko et al. 2006, S. 1949; Shaw et al. 1999). Für die politische Debatte könnten die Ergebnisse solcher empirischen Untersuchungen zusätzliche Argumente liefern, welchen Testverfahren ein exzeptioneller Status zugemessen werden sollte.

4.6 Forschungsfragen

Es besteht Bedarf, im Kontext der individualisierten Medizin folgende Fragen durch empirische sozialwissenschaftliche Untersuchungen zu klären:

– Wie hoch ist die Bereitschaft bei gesunden Personen, sich einem genombasierten Suszeptibilitätstest zu unterziehen, mit dem das individuelle Risiko ermittelt werden soll, an einer oder mehreren häufigen komplexen Krankheit zu erkranken?

– Auf welche Weise, durch welche Maßnahmen kann diese Bereitschaft – insbesondere in Risikogruppen – ggf. erhöht werden?

– Macht es einen Unterschied, ob es sich um einen Gentest oder ein anderes diagnostisches Verfahren handelt, mit dem das individuelle Erkrankungsrisiko festgestellt wird?

– Inwieweit wird das mitgeteilte Testergebnis von den getesteten Personen zutreffend erfasst und verstanden? Wie ist die Risikokommunikation auszugestalten, um ein zutreffendes Verständnis zu bewirken?

- Inwieweit wird nach der Mitteilung des Testergebnisses von den betroffenen Personen ein gesundheitsbezogenes Verhalten intendiert bzw. auch dauerhaft gezeigt, das – aus medizinischer und gesundheitspolitischer Perspektive – dem Testergebnis angemessen ist? Welche Einflussfaktoren spielen hierbei eine wichtige Rolle? Unter welchen Bedingungen kann dieser Effekt erzielt/nicht erzielt werden?
- Welche anderen intendierten und nichtintendierten Effekte treten über die gesundheitsbezogenen Verhaltensänderungen hinaus auf (z. B. Besorgnis, Angst, Erleichterung, Schuldgefühle)?
- Erweisen sich genombasierte Suszeptibilitätstests im Hinblick auf die erwünschte Verhaltensänderung als wirksamer als andere Interventionen bzw. Verfahren zur Risikoermittlung, die ebenfalls auf die entsprechende Verhaltensänderung abzielen?
- Inwieweit unterscheiden sich Einstellungen, Präferenzen und Verhalten bei Nutzern (z. B. ärztliches Personal) und Betroffenen (Erkrankte, Risikopersonen, Angehörige)?
- Welche Implikationen lassen sich daraus für die weitere Forschung und für die Gestaltung der Rahmenbedingungen ableiten, unter denen genombasierte Suszeptibilitätstests durchgeführt werden sollten?
- Wird genombasierte Information von den Betroffenen als „besonders“ wahrgenommen, was in die Debatte einfließen kann, inwieweit genombasierten Suszeptibilitätstests – im Vergleich zu bzw. gemeinsam mit anderen prädiktiven Verfahren – ein exzeptioneller Status zugemessen werden sollte?

4.7 Bislang durchgeführte empirische Studien

Bislang gibt es nur sehr wenige sozialwissenschaftliche Studien, die auf die Klärung der zuvor genannten Fragen abzielen. Dies ist für neue Technologien und ihre möglichen Nutzungsoptionen zwar nicht ungewöhnlich, sondern eine häufig zu konstatierende Forschungslücke (Hüsing et al. 2002, S. 341 f.). Für ein Forschungs- und Technologiegebiet, das auf die „Individualisierung“ im Sinne einer Maßschneiderung auf einzelne Personen und deren Präferenzen abzielt, ist es dennoch bemerkenswert, dass die eigentliche Zielgruppe bislang primär als Lieferant von biologischem Analysematerial und klinischen Daten in die Forschung einbezogen ist, nicht jedoch als Adressat und Nachfrager der in Entwicklung befindlichen Tests und Therapieoptionen. Wenn überhaupt, dann fließen ihre Einstellungen, Präferenzen und ihr Verhalten als (potenzielle) Nutzerinnen und Nutzer der neuen technologischen Optionen bislang überwiegend in der Form ein, dass Wissenschaftler, Entwickler bzw. Entscheider ihre Auffassung von den Präferenzen der künftigen Nutzergruppe einbringen. Nur in einigen wenigen Studien wird die Patientenzielgruppe hingegen selbst befragt, um ihre „originalen Äußerungen“ zu ermitteln. Aus anderen Technologiebereichen ist jedoch bekannt, dass die Fremdwahrnehmung der Nutzerpräferenzen und -einstellungen mit den tatsächlichen Nutzerpräferenzen nicht notwendigerweise übereinstimmt (Hüsing et al. 2002, S. 341 f.).

Bislang liegen nur wenige einschlägige Studien vor (Gable et al. 2007). Sie betreffen genombasierte Tests für die Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos für folgende Erkrankungen:

- Alzheimerkrankheit (Eckert et al. 2006; LaRusse et al. 2005; Lock et al. 2006; Marteau et al. 2005; Moscarillo et al. 2007);
- Dickdarmkrebs (Van Bebber et al. 2007);
- Adipositas (Frosch et al. 2005);
- Herzerkrankungen (Sanderson/Michie 2007; Senior et al. 2005; Senior/Marteau 2007);
- Thrombosen (Saukko et al. 2006; Saukko et al. 2007);
- Asthma, Diabetes und Herzerkrankungen (Calsbeek et al. 2007);
- Typ-2-Diabetes, koronare Herzerkrankung, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck, Osteoporose, Lungenkrebs, Dickdarmkrebs und Hautkrebs (Soars 2007).

Dabei befassen sie sich mit der Frage, ob überhaupt eine Bereitschaft zum Test (Calsbeek et al. 2007; Soars 2007) bzw. welche Zahlungsbereitschaft dabei besteht (Van Bebber et al. 2007). Es wird auch untersucht, welche Wirkung ein Suszeptibilitätstest auf die Bereitschaft hat, sich gesund zu ernähren (Frosch et al. 2005) oder das Rauchen aufzugeben (Sanderson/Michie 2007) und inwieweit sich ein genetischer Test in der Wahrnehmung und den Wirkungen von anderen Verfahren zur Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos unterscheidet (Frosch et al. 2005; LaRusse et al. 2005; Sanderson/Michie 2007; Saukko et al. 2006).

Da nur wenige genombasierte Tests schon so weit entwickelt sind, dass sie für eine klinische Anwendung bereits zur Verfügung stehen, überwiegt bei den wenigen einschlägigen, bislang publizierten Studien notwendigerweise ein Studiendesign, in dem das Interesse der Testpersonen an entsprechenden Tests, ihre Einstellungen und ihre Reaktion auf ein fiktives Testergebnis in hypothetischen Gentestszenarios, die in Form von Vignetten präsentiert werden, erhoben werden (Haga 2006). Aus einer Vielzahl von Untersuchungen zu Einstellungen gegenüber neuen Technologien und ihren Anwendungen ist jedoch bekannt, dass Einstellungen und Verhaltensabsichten, die in diesen hypothetischen Situationen geäußert werden, nicht unbedingt mit den tatsächlichen Einstellungen und Verhaltensweisen übereinstimmen, sollte die zunächst nur hypothetische Situation Realität werden (Hüsing et al. 2002, S. 24 f.). Deshalb ist es erforderlich, die Ergebnisse aus den hypothetischen Szenarien außerdem in realen klinischen Situationen zu überprüfen und zu validieren (Haga 2006).

Diese Studien sollten idealerweise ein integraler Bestandteil der wissenschaftlich-technisch orientierten Forschungsarbeiten sein. Dies hat zum einen untersuchungspraktische Gründe, da durch die Ankopplung an klinische

Studien der Zugang zu Probanden unmittelbar gewährleistet ist. Zum anderen kann dadurch ein Wissenstransfer eher gewährleistet werden, der zum Ziel hat, die Technikentwicklung so zu gestalten, dass die gesundheitsbezogenen Ziele unter Berücksichtigung der Nutzerpräferenzen und des Nutzerverhaltens erreicht werden können. Zu beachten ist dabei, dass Teilnehmer an klinischen Studien wahrscheinlich keine für die Bevölkerung repräsentative Stichprobe darstellen, sondern möglicherweise einen Bias zugunsten von Personen aufweisen, die der Nutzung von Genominformation aufgeschlossener gegenüber stehen als der Durchschnitt der Bevölkerung. Deshalb müssten solche Forschungsansätze durch weitere Projekte komplettiert werden, die auf anders rekrutierte Probanden zurückgreifen (Haga 2006, S. 320).

Drei größere Studien mit klinischem Bezug werden zurzeit in den USA durchgeführt:

– die REVEAL-Studie, eine klinische Studie mit Fokus auf der Alzheimerkrankheit;

– die Multiplexinitiative, in der das Interesse an und die Reaktion auf Multiplexsuszeptibilitätstests für acht häufige komplexe Krankheiten unter den Bedingungen der Routinegesundheitsversorgung an etwa 1 000 Probanden untersucht wird;

– die clinENCODE-Studie, in der durch das US-amerikanische National Human Genome Research Institute an insgesamt 400 gesunden Freiwilligen genetische Polymorphismen identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Krankheiten assoziiert sind. Anschließend wird untersucht, wie die Probanden auf die Mitteilung dieser gesundheitsbezogenen Risikoinformationen reagieren (Haga 2006, S. 320; Pennisi 2005).

Diese Studien werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Die REVEAL-Studie (Risk EValuation and Education for ALzheimer Disease) ist eine multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der den erwachsenen Kindern von Personen, bei denen die Alzheimerkrankheit diagnostiziert wurde, ein Risikobewertungsprogramm angeboten wird, das auch die Genotypisierung in Bezug auf das Risikoallel APOE umfasst. Dabei werden u. a. auch die Wirkungen der Risikoermittlung und der Risikokommunikation untersucht (Eckert et al. 2006; LaRusse et al. 2005; Lock et al. 2006; Marteau et al. 2005; Moscarillo et al. 2007).

Die Multiplexinitiative ist eine seit Februar 2007 in den USA laufende Studie, die darauf abzielt, die Einstellungen von gesunden Krankenversicherten gegenüber der Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken für bestimmte Krankheiten auf der Basis eines Multiplexgentests und ihre Reaktion auf die Testergebnisse unter den Bedingungen der Routinegesundheitsversorgung zu ermitteln (Soars 2007). Dieses Projekt wird gemeinsam von der Gesundheitsversorgungseinrichtung Henry Ford Health System (Detroit, MI), der Group Health Cooperative of Seattle (Seattle, WA), dem National Human Genome Research Institute (Bethesda, MD) und dem National Cancer Institute (Bethesda, MD) durchgeführt (http://multiplex.nih.gov). Das Forschungsprojekt zielt darauf ab, folgende Fragen zu beantworten:

– Welche Personen sind an einem Multiplexgentest interessiert?

– Welche Gründe werden von ihnen für und gegen den Test angeführt?

– Wie nehmen die Patienten die Testergebnisse auf, die ihnen auf eine Art und Weise vermittelt werden, wie es in einer allgemeinmedizinischen Praxis durchführbar wäre?

– Wie beeinflussen die Testergebnisse die Wahrnehmung des Risikos, künftig an den entsprechenden Krankheiten zu erkranken?

– Wie beeinflussen die Testergebnisse das Informationsverhalten der Getesteten?

Auf der Basis des aktuellen Stands der Wissenschaft wurde durch ausgewiesene Experten ein Panel von Markern für insgesamt 15 Genvarianten zusammengestellt, die mit einem leicht erhöhten Erkrankungsrisiko für insgesamt acht häufig vorkommende, komplexe Krankheiten assoziiert sind (Typ-2-Diabetes, koronare Herzerkrankung, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck, Osteoporose, Lungenkrebs, Dickdarmkrebs, Hautkrebs). Die ausgewählten Marker erfüllen die folgenden Kriterien:

– Assoziation mit Vorstadien von Erkrankungen bzw. Erkrankungen, die im Erwachsenenalter auftreten, von großer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind und durch eine Änderung des Verhaltens/Lebensstils prävenierbar sind;

– Signifikante Assoziation mit leicht erhöhtem Erkrankungsrisiko (Risiko um > 10 Prozent erhöht);

– Häufiges Vorkommen in der Bevölkerung (Prävalenz > 5 Prozent);

– Sehr gute Evidenzbasierung in der wissenschaftlichen Literatur (z. B. verfügbare Metaanalysen).

Der klinische Nutzen und die klinische Validität dieser Marker ist jedoch noch nicht erwiesen.

In die Studie einbezogen werden gesunde Freiwillige im Alter von 25 bis 40 Jahren, die im Henry Ford Health System behandelt werden und nicht an den acht Krankheiten erkrankt sind, auf die im Multiplexgentest getestet wird. Sie werden nach ethnischer Herkunft, Geschlecht und Bildungsstand stratifiziert. Insgesamt sollen bis 2008 ungefähr 1 000 Personen mit dem Multiplexgentest kostenlos getestet werden, im Sommer 2007 waren etwa 70 Personen für die Studie rekrutiert.

Interessenten wird zunächst eine internetbasierte Information über den Multiplexgentest angeboten, die sie lesen und daraufhin überlegen sollen, ob sie an einem solchen Test interessiert sind und sich davon einen Nutzen versprechen. Hierfür wurde ein spezielles internetbasiertes Programm entwickelt, das zum einen Vor- und Nachteile der Gentests in leichtverständlicher Form und inter-

aktiv vermittelt. Zum anderen zeichnet es auf, welche Informationen die interessierte Person in welcher Reihenfolge aufruft und wie lange sie jeweils verweilt. Diese Daten werden durch das Forschungsteam zur Untersuchung des Informationsverhaltens ausgewertet.

Ernsthafte Interessenten werden von einem Mitglied des Forschungsteams aufgesucht, das weitergehende Informationen zu den Risiken und Nutzen der Testung gibt und die schriftliche informierte Zustimmung des Probanden einholt. Anschließend werden dem Probanden Blutproben entnommen, die im Labor des Center for Inherited Disease Research analysiert werden. Etwa zwei Monate später werden dem Probanden die Ergebnisse des Gentests schriftlich mitgeteilt. Anschließend wird er telefonisch von einem Mitglied des Forschungsteams kontaktiert, um die Testergebnisse zu besprechen. Außerdem sind Folgeinterviews drei Monate nach der Mitteilung der Testergebnisse vorgesehen. Die Teilnehmer sollen außerdem in den folgenden zwei Jahren noch Newsletter erhalten, in denen sie über neue Entwicklungen in Bezug auf die getesteten genetischen Marker informiert werden. Da der klinische Nutzen und die klinische Validität der getesteten Genvarianten nicht erwiesen ist, werden die Untersuchungsergebnisse nicht automatisch in die Patientenakten aufgenommen. Erste Ergebnisse aus diesem Projekt sind etwa ab dem Jahr 2008 zu erwarten.

Ein weiteres Projekt, das die Untersuchung der psychologischen, verhaltensbezogenen und gesellschaftlichen Wirkungen von genomischer Information auf Risikopersonen zum Ziel hat, ist das clinENCODE-Projekt, das im Mai 2005 angekündigt wurde. Es wird am US-amerikanischen National Human Genome Research Institute an insgesamt 400 gesunden Freiwilligen durchgeführt (Haga 2006, S. 320; Pennisi 2005): Für jeden dieser Probanden sollen genetische Polymorphismen identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Krankheiten assoziiert sind. Zudem werden verschiedene Gesundheitsuntersuchungen (z. B. Blutdruckmessungen, Blutanalysen) durchgeführt. Anschließend wird untersucht, wie die Probanden auf die Mitteilung dieser gesundheitsbezogenen Risikoinformationen reagieren. Dieses Projekt ist durchaus umstritten. Die Kritik bezieht sich zum einen auf den zweifelhaften Informationswert der Genomdaten für den einzelnen Patienten, da beim gegenwärtigen Kenntnisstand unklar sei, inwieweit das Vorliegen bestimmter Genvarianten mit einem klinisch relevanten Gesundheitsrisiko verbunden sei. Zum anderen wurde kritisiert, dass bei dem gewählten Studiendesign Forschungsmittel fehlalloziert würden, da die Reaktion der Probanden auf genomische Information auch untersucht werden könne, ohne ihre DNA zuvor kostspielig zu analysieren. Aus diesem Projekt resultierende Publikationen liegen noch nicht vor.

4.8 Empirische Ergebnisse

Im Folgenden wird auf der Basis der zuvor angeführten Publikationen der aktuelle Kenntnisstand zusammengefasst, wie Bürgerinnen und Bürger, Patientinnen und Patienten auf das neue Testangebot genombasierter Suszeptibilitätstests für häufige komplexe Krankheiten reagieren. Einschränkend ist zu konstatieren, dass es sich hierbei nur um sehr vorläufige, teilweise auch widersprüchliche Befunde handelt. Wegen der geringen Anzahl der bisher durchgeführten Studien, der Komplexität des Themas und der hohen Ansprüche an das Untersuchungsdesign (Hüsing et al. 2002, S. 21, S. 24 f.) ist das aber auch nicht anders zu erwarten.

Aus den Studien lässt sich ablesen, dass die folgenden Einflussfaktoren relevant sind: Für die Reaktion eines Probanden auf ein Testergebnis ist zum einen von Relevanz, wie das mitgeteilte individuelle Erkrankungsrisiko wahrgenommen wird. Dies hängt wesentlich von der Art der Krankheit ab (Symptome, eigene Erfahrungen mit der Krankheit, z. B. durch Vorkommen in der Familie), ihrem zeitlichen Verlauf (Zeitpunkt und Dauer der Erkrankung), den Krankheitsfolgen (Lebensqualität und -erwartung), den Ursachen (genetisch, lebensstilbedingt, Zufall) und den Einflussmöglichkeiten (Präventionsmaßnahmen (Verhalten, Medikation), Behandlungsmöglichkeiten, Schicksal) sowie von stigmatisierenden kulturellen oder individuellen Bewertungen (Haga 2006, S. 318; Shiloh 2006, S. 326). Im Kontext der hier betrachteten Studien wurden komplexe Krankheiten untersucht, die eine genetische Komponente haben und denen durch einen gesunden Lebensstil vorgebeugt werden kann. Zudem tragen Persönlichkeitsmerkmale wie z. B. die Toleranz gegenüber Uneindeutigkeit und die Fähigkeit zur aktiven Suche nach und Verarbeitung von Informationen dazu bei, wie das Erkrankungsrisiko wahrgenommen wird (Shiloh 2006).

In Bezug auf die Handlungsoptionen, die aus der Wahrnehmung des individuellen Risikos resultieren, spielen die Verfügbarkeit von und der Zugang zu entsprechenden präventiven oder therapeutischen Interventionen eine Rolle, der wahrgenommene soziale Druck (subjektive Normen) sowie die den Interventionen vom Probanden zugeschriebene Wirksamkeit (Ergebniserwartung, d. h. die Erwartung, dass die Intervention, z. B. eine Verhaltensänderung, tatsächlich eine Verringerung des Erkrankungsrisikos bewirken kann). Ein weiterer Einflussfaktor für das spätere Verhalten ist, ob die Probanden das Gefühl haben, einen Einfluss auf bzw. eine Kontrolle über diese Interventionen zu haben (Haga 2006, S. 318; Sanderson/Michie 2007).

Verallgemeinernd lässt sich aus den Studien entnehmen, dass (in fiktiven Situationen) meist eine generell hohe Aufgeschlossenheit gegenüber genombasierten Suszeptibilitätstests gefunden wurde, wobei ein hoher sozioökonomischer Status und eine familiäre Vorbelastung mit der fraglichen Krankheit mit einer erhöhten Testbereitschaft korrelierte.

Bei Probanden, denen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko mitgeteilt wurde, ergaben sich keine Hinweise darauf, dass Fatalismus eine bedeutende Rolle spielen könnte (Frosch et al. 2005; Sanderson/Michie 2007). Vielmehr war die Kenntnis eines erhöhten individuellen Risikos in der Regel mit einer von den Probanden geäußerten erhöhten Bereitschaft verbunden, ein gesundheitsförderndes Verhalten anzunehmen. In den Studien wurde aber ledig-

lich die Absicht zu dieser Verhaltensänderung erfragt. Ob die geäußerte Absicht dann später tatsächlich dauerhaft und im erforderlichen Umfang in entsprechendes Verhalten umgesetzt wird, konnte nicht untersucht werden und bleibt daher eine offene Frage.

Versuchspersonen, denen ein nichterhöhtes Erkrankungsrisiko als Testresultat mitgeteilt wurde, zeigten eine geringe Bereitschaft zu gesundheitsförderndem Verhalten, was die These unterstützt, dass in dieser Gruppe ein möglicher Effekt des Tests ein „Sich-in-falscher-Sicherheit-Wiegen“ sein könnte (Frosch et al. 2005; Sanderson/Michie 2007).

Der durch das Testergebnis „erhöhtes Erkrankungsrisiko“ hervorgerufene Motivationseffekt zu gesundheitsförderndem Verhalten war in den Personen am größten, die bislang keine familiäre Vorbelastung mit der jeweiligen Krankheit aufwiesen. Umgekehrt gibt es auch Hinweise darauf, dass für Personen mit familiärer Vorbelastung, die aufgrund ihrer Familiengeschichte bereits ein erhöhtes Erkrankungsrisiko vermuten, die Mitteilung eines erhöhten individuellen Erkrankungsrisikos auf der Basis eines genombasierten Suszeptibilitätstests keinen Zusatznutzen im Hinblick auf die Motivation zu gesundheitsförderndem Verhalten bringt (Sanderson/Michie 2007). Wird in dieser Probandengruppe mit familiärer Vorbelastung als Testergebnis ein nichterhöhtes individuelles Erkrankungsrisiko mitgeteilt, so wird diese Information als glaubwürdiger und entlastender wahrgenommen, wenn sie auf der Basis eines Gentests ermittelt wurde, als wenn die identische Information mit herkömmlichen Verfahren zur Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos gewonnen wurde (LaRusse et al. 2005).

Eine empirische, qualitative Untersuchung, die speziell der Frage nachgeht, inwieweit Gentests für komplexe Krankheiten von den Betroffenen als exzeptionell wahrgenommen werden, wurde an 42 Personen durchgeführt, deren Thromboserisiko mithilfe eines Gentests ermittelt wurde. Die Mehrzahl der Befragten maß der Tatsache, dass das Thromboserisiko mithilfe eines Gentests ermittelt wurde, keine besondere Bedeutung zu, hielt auch eine humangenetische Beratung für nicht erforderlich oder sogar beängstigend, hatte ein positives Testergebnis aber auch nicht zum Anlass einer Lebensstiländerung genommen. Dies weist zum einen darauf hin, dass – zumindest für eine nicht als bedrohlich eingeschätzte Krankheit, für die auch einfach umzusetzende Präventionsmaßnahmen verfügbar sind – entsprechende Gentests durchaus in allgemeinmedizinischen Praxen adäquat gehandhabt werden könnten, eine allgemeine „Medikalisierung“ oder „Genetifizierung“ nicht zu beobachten ist, dass aber auch Erwartungen an eine weitgehende Umsetzung präventiver Maßnahmen durch die Betroffenen aufgrund der Kenntnis des individuellen Risikos nicht hoch gesteckt werden sollten. Die Untersuchung zeigte aber auch, dass es dennoch eine (kleinere) Anzahl von Patienten gibt, die den Test und sein Ergebnis nicht verstanden hatten, sich Sorgen machten und Angst vor der Krankheit hatten und sich eine intensivere Beratung und Betreuung gewünscht hätten. Hierbei handelte es sich vor allem um Personen mit einem geringen Bildungsniveau bzw. mit einem hohen Erkrankungsrisiko oder die eine schwere Form der Krankheit bei sich oder Angehörigen erlebt hatten (Saukko et al. 2006). Sollten sich diese vorläufigen Befunde auch in größeren Studien und für andere Krankheiten bzw. Tests bestätigen lassen, so würde dies die Auffassung stützen, diesem Typ genombasierter Tests keinen exzeptionellen Status zuzumessen. Dennoch wäre zu prüfen, durch welche Maßnahmen diejenigen Patientengruppen adäquat unterstützt werden können, die ein positives Testergebnis nicht gut bewältigen, wenn sie dabei auf sich allein gestellt sind.

Wenn diese bislang vorliegenden Erkenntnisse auch noch keine befriedigenden Antworten auf die eingangs skizzierten Forschungsfragen geben, so zeigen sie zumindest, dass in Bezug auf das mögliche Patientenverhalten deutlich komplexere Verhältnisse vorliegen, als dies in den meisten Publikationen zur individualisierten Medizin noch weitgehend unreflektiert transportiert wird. Auch die bislang zu diesem Thema durchgeführte sozialwissenschaftliche Forschung spiegelt diese Komplexität noch nicht wider. Somit ist hier noch erheblicher Forschungsbedarf zu konstatieren.

4.9 Fazit

Wesentliche Voraussetzung dafür, dass sich die erhofften positiven individuellen und kollektiven Gesundheitseffekte durch eine individuelle genombasierte Risikoermittlung realisieren lassen, ist es, dass gesunde Bürgerinnen und Bürger entsprechende Tests durchführen lassen und anschließend in ein – aus medizinischer und gesundheitspolitischer Perspektive – „sinnvolles“ und angemessenes gesundheitsbezogenes Handeln umsetzen. In den meisten Publikationen zur individualisierten Medizin wird unreflektiert davon ausgegangen, dass auf diese Weise identifizierte Risikopersonen wirksame Präventionsmaßnahmen wie z. B. eine Änderung der Lebensführung hin zu einem gesünderen Lebensstil, Wahrnehmung von engmaschigen Früherkennungsuntersuchungen etc. ergreifen werden. Diese Annahme ist bislang jedoch nicht empirisch abgesichert. Insbesondere aus der Gesundheits-, Versorgungs- und Präventionsforschung liegen hingegen Hinweise vor, dass das hier skizzierte Verhalten nur eine von zahlreichen, mindestens ebenso plausiblen Optionen des Umgangs mit den Tests und ihren Ergebnissen sein dürfte.

Bislang wurden nur wenige sozialwissenschaftliche Studien zu dieser Problemstellung durchgeführt. Dies ist für neue Technologien und ihre möglichen Nutzungsoptionen zwar nicht ungewöhnlich, sondern eine häufig zu konstatierende Forschungslücke (Hüsing et al. 2002, S. 341 f.). Für ein Forschungs- und Technologiegebiet, das auf die „Individualisierung“ im Sinne einer Maßschneiderung auf einzelne Personen und deren Präferenzen abzielt, ist es dennoch bemerkenswert, dass die eigentliche Zielgruppe bislang im Hinblick auf ihre Präferenzen nicht originär befragt wurde, sondern allenfalls Wissenschaftler, Entwickler und Entscheider ihre Auffassung von den Präferenzen der künftigen Adressaten- und Nutzergruppe

einbringen. Bedingt durch die Komplexität des Untersuchungsgegenstandes und unterschiedliche Operationalisierungen der Forschungsfragen liegen aus den bislang durchgeführten Studien nur punktuelle und teilweise inkonsistente Ergebnisse vor, die noch keine eindeutigen Aussagen zulassen.

Vor diesem Hintergrund besteht dringender Bedarf, sozialwissenschaftliche Untersuchungen des möglichen künftigen Adressaten- und Nutzerverhaltens schon frühzeitig im Forschungs- und Entwicklungsprozess der individualisierten Medizin durchzuführen und die Ergebnisse für die Gestaltung der Technik und der Rahmenbedingungen ihres Einsatzes in der Weise zu nutzen, dass die gesundheitsbezogenen Ziele unter Berücksichtigung der Präferenzen und des Verhaltens der Zielgruppe erreicht werden können. Dafür sind im Verlauf der kommenden Jahre vielfältige Forschungsansätze erforderlich, die von der Untersuchungen von Reaktionen auf ein fiktives Testergebnis in hypothetischen Gentestszenarios über sozialwissenschaftliche Begleitforschung im Rahmen klinischer Studien zur Validierung von biomarkerbasierten Testverfahren bis hin zu entsprechenden Untersuchungen in der alltäglichen medizinischen Versorgung reichen. Erste entsprechende Studien sind angelaufen.

Zudem lassen solche Untersuchungen des Zielgruppenverhaltens Erkenntnisse erwarten, die Argumente zu der politischen Debatte beitragen können, ob und inwieweit genombasierten Suszeptibilitätstests oder generell prädiktiven Tests ein exzeptioneller Status, wie er aus bioethischen Erwägungen heraus für Gentests für monogene Erkrankungen mit hoher Penetranz entwickelt wurde, zugemessen werden sollte. Dies hätte weitreichende Konsequenzen für die Gestaltung des Kontextes, in dem entsprechende Gesundheitsleistungen der individualisierten Medizin künftig erbracht werden.

VIII. Implikationen für die Gesundheitswirtschaft

1. Ökonomie der individualisierten Arzneimitteltherapie

Das etablierte und erfolgreiche Geschäftsmodell der pharmazeutischen Industrie zielt darauf ab, Medikamente für große Patientenpopulationen zu entwickeln, die zu einem attraktiven Preis vermarktet werden können. Die „Paradepferde“ des Pharmamarktes sind dabei die sog. „Blockbuster“-Medikamente, die weltweit einen Jahresumsatz von mehr als 1 Mrd. US-Dollar erreichen. Mehr als 100 solcher umsatzstarker Medikamente sind derzeit auf dem Markt. An der Spitze steht der Cholesterinsenker Atorvastatin, der von Pfizer, Inc. unter dem Handelsnamen Lipitor® vermarktet wird. Im Jahr 2006 erreichte Lipitor® einen weltweiten Umsatz von fast 13 Mrd. US-Dollar (Trusheim et al. 2007). Mit Lipitor® werden weltweit rund 15 Millionen Patienten behandelt, der durchschnittliche Behandlungspreis pro Patient und Jahr liegt bei 870 US-Dollar.

„Blockbuster“-Medikamente folgen dem Prinzip „eine Therapie passt für alle“. Die individualisierte Medizin setzt diesem Konzept die patientenspezifische Behandlung entgegen: Mithilfe von klinisch validierten Biomarkern sollen Patientenpopulationen stratifiziert werden. Indem eine auf die jeweilige Subpopulation spezifisch ausgerichtete Therapie gegeben wird, sollen Zielgenauigkeit, Wirksamkeit und letztlich die Effizienz der Therapie verbessert werden. Das „Blockbuster“-Paradigma wird somit durch ein Effizienzparadigma abgelöst. Damit könnten die wirtschaftlich attraktiven klassischen „Blockbuster“-Zeiten künftig der Vergangenheit angehören (Transkript 2007) und Medikamente in Zukunft auf kleinere und somit ökonomisch weniger attraktive Märkte treffen (Eisenberg 2002). Geringer werdende oder fehlende ökonomische Anreize für die Industrie zur Entwicklung neuer Medikamente müssten nach diesem Szenario durch andere Anreizsysteme, beispielsweise nach dem Muster der „Orphan Drug Regulation“, die bei seltenen Erkrankungen für einen bestimmten Zeitraum eine exklusive Vermarktung gewährt, kompensiert werden.

Im Folgenden wird eine detailliertere Betrachtung der Ökonomie der individualisierten Arzneimitteltherapie vorgestellt und analysiert, inwieweit sie unter ökonomischen Gesichtspunkten attraktiv sein kann.

Voraussetzung für die Entwicklung einer individualisierten Medizin ist die Identifizierbarkeit einer klinisch relevanten Patientengruppe. Drei Voraussetzungen müssen hierfür gegeben sein (Trusheim et al. 2007):

1. Die Erkrankung muss durch biologische Charakteristika gekennzeichnet sein, die Patienten auf eine therapeutische Intervention unterschiedlich reagieren lässt.

2. Mehrere therapeutische Optionen, die zu genügend unterschiedlichen klinischen Patientenreaktionen führen, müssen verfügbar sein. Entscheidend hierbei ist, dass der durch ein individualisiertes Therapeutikum erzielbare Nutzen die bei der Identifizierung der geeigneten Patientenpopulation anfallenden Kosten übersteigen muss. Die Unterschiede müssen also groß genug sein.

3. Geeignete klinische Biomarker müssen vorhanden sein, die Therapieoptionen mit denjenigen Patientengruppen verbinden können, die höchstwahrscheinlich eine spezifische Reaktion auf die Behandlung zeigen. Klinische Biomarker, die Therapieoption und Patientensubpopulation verknüpfen, spielen somit eine Schlüsselrolle für die Entwicklung einer individualisierten Medizin.

Aus diesen Überlegungen heraus wird auch deutlich, dass nicht für alle Indikationen individualisierte Therapien wahrscheinlich sind, selbst wenn die Forschung signifikante Unterschiede im Ansprechen auf eine Therapie und neue klinisch validierte Biomarker bereitstellen sollte. Ein Beispiel für diese Zusammenhänge stellen die lipidmodulierenden Statine dar (z. B. Zocor® (Simvastatin) von Merck & Co., Inc oder Lipitor® von Pfizer, Inc.). Hier konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche klinische Reaktionen der Patienten auf die Therapie auftreten, die von der genetischen Konstitution abhängen. Prinzipiell würde sich also auch hier eine Individualisierungs-

strategie anbieten. Andererseits zeigte sich, dass die etablierte „Durchschnittsbehandlung“ auch bei den weniger responsiven Patientenpopulationen immer noch dazu ausreichte, den Cholesterinspiegel auf ein klinisch ausreichendes Niveau zu senken (O'Neill et al. 2001; Ordovas/Mooser 2002), sodass hier prinzipiell mögliche Individualisierungsstrategien ökonomisch unattraktiv und klinisch nicht relevant sind. Die wichtigsten Kandidaten für individualisierte therapeutische Ansätze aus Sicht der pharmazeutischen Industrie sind derzeit Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie Arthritis und Erkrankungen des zentralen Nervensystems, z. B. Depressionen (Trusheim et al. 2007). In diesen Indikationsgebieten wirken wissenschaftliche Forschung, medizinischer Bedarf und Marktgröße in Richtung Individualisierung.

Bei der Betrachtung der wirtschaftlichen Attraktivität von therapeutischen Ansätzen für eine individualisierte Medizin muss einerseits der Entwicklungsprozess von Pharmazeutika, andererseits die tatsächliche Marktsituation berücksichtigt werden. Im Folgenden wird zunächst auf den Entwicklungsprozess bis zur Zulassung eingegangen:

Eine Faustregel für die zu erzielenden Umsätze mit „klassischen“ Therapeutika besagt, dass ein Medikament ein Jahresumsatzpotenzial von 500 Mio. US-Dollar haben sollte, um die Kosten für Erforschung, Entwicklung und Marketing einzuspielen (Trusheim et al. 2007). Die Nutzung von klinisch relevanten Biomarkern schon in der Phase der Medikamentenentwicklung birgt das Potenzial, letztlich zu einer effizienteren Produktentwicklung zu führen, wenn dadurch die dieser Regel zugrundeliegenden Annahmen deutlich verändert werden:

– durch die Stratifizierung von Patientenpopulationen können klinische Tests mit kleineren Probandenkollektiven durchgeführt werden;

– Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftreten, können mithilfe von Toxizitätsbiomarkern schon in früheren Stadien identifiziert und von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen werden;

– die Anzahl und Zeitdauer der erforderlichen klinischen Tests kann reduziert und die Reviewzeiten durch die Zulassungsbehörden verkürzt werden.

Dies setzt jedoch voraus, dass die in einer frühen Phase der klinischen Studien erarbeiteten Ergebnisse bezüglich Stratifizierung in das Design späterer Phasen einfließen dürfen und diese „Veränderung in der laufenden Studie“ durch die Zulassungsbehörden anerkannt wird. In den USA wurde kürzlich ein Bericht des Health and Human Services (HHS) Secretary’s Advisory Committee on Genetics, Health and Society (SACGHS) zum Thema Pharmakogenomik veröffentlicht, in dem explizit dieses Konzept der adaptiven klinischen Entwicklung ausgeführt wird (Fox 2007a). Ein Schlüsselaspekt hierbei ist das sogenannte adaptive klinische Design: Es soll ermöglichen, klinische Tests aufgrund neuer, während der Testdurchführung gewonnener Erkenntnisse zu verändern. Ein Beispiel für diesen beschleunigten Prozess stellt die Entwicklung und Zulassung des Medikaments Glivec® dar. In den USA belief sich die klinische Entwicklungszeit für dieses Medikament auf weniger als vier Jahre und die Zulassung durch die FDA (Food and Drug Administration) wurde in weniger als drei Monaten erreicht (Trusheim et al. 2007).

Trotz dieser prinzipiellen Potenziale von klinischen Biomarkern zur Verkürzung der Entwicklungs- und Zulassungszeiten von Therapeutika können durchaus auch gegenläufige Effekte auftreten. Insbesondere sind hierbei die Zeiträume zu nennen, die benötigt werden, um einen klinischen Biomarker zu validieren und als Diagnostikum zuzulassen. Erfahrungswerte für diese Zeiträume liegen zwischen drei und fünf Jahren (Knowles 2007; Transkript 2007). Zudem müssten aus Sicht der Industrie die Zulassungsprozesse für das Medikament und das zugehörige Diagnostikum zeitlich und inhaltlich aufeinander abgestimmt werden, was sich insofern als schwierig erweisen kann, als sie in den Regelungsbereich verschiedener Gesetze (Arzneimittelgesetz bzw. Medizinproduktegesetz) fallen und verschiedene Behörden bzw. Behördenbereiche für die jeweilige Produktzulassung zuständig sind. Der Zulassungsprozess für Biomarker ist zudem mit zusätzlichen Kosten verbunden, die in ihrer Höhe für die klassischen Diagnostikahersteller prohibitiv sein können. Beispielsweise hat das amerikanische Unternehmen Genomic Health für die im Zuge der Zulassung erforderlichen klinischen Validierungen seines Gentests Onco*type* DX® rund 100 Mio. US-Dollar investiert. Mit aus diesen Gründen waren Anfang des Jahres 2007 in den USA nur sechs genbasierte Tests nach den entsprechenden Regularien des Medizinproduktegesetzes zugelassen, während die Anzahl der insgesamt in Labors genutzten („homebrew“) Gentests auf rund 1 000 geschätzt wird (Gewin 2007a).

Im Folgenden wird auf die tatsächliche Marktsituation eingegangen. Tabelle 18 zeigt eine Auswahl klinisch eingesetzter Tests und entsprechender individualisierter Medikamente. Ein Blick auf die aktuelle Marktsituation für individualisierte Therapeutika zeigt, dass im Vergleich zu „konventionellen“ Arzneimitteln trotz geringer Patientenpopulationen durchaus attraktive Umsätze erzielt werden können. Dies ist der Fall, wenn aufgrund der besseren Wirksamkeit und Sicherheit des individualisierten Medikaments bei einer bestimmten Zielgruppe eine Preisprämie erzielt werden kann, die zusammen mit einer höheren Adoptionsrate des Medikaments die kleineren Patientenpopulationen überkompensiert. Ein Beispiel hierfür ist das Antikrebsmittel Imatinib, das von der Novartis AG unter dem Handelsnamen Glivec® in Deutschland vertrieben wird. Weltweit werden rund 55 000 Patienten mit diesem Medikament behandelt. Der durchschnittliche Behandlungspreis pro Patient und Jahr liegt bei 43 000 US-Dollar. Somit ergeben sich Jahresumsätze von rund 2,4 Mrd. US-Dollar. Glivec® hat es damit in die Gruppe der „Blockbuster“-Medikamente geschafft, obwohl mit diesem Medikament 270-mal weniger Patienten behandelt werden als mit dem klassischen „Blockbuster“ Lipitor®. Für diese neue Klasse der umsatzstarken Nischenprodukte wurde der Begriff „niche-busters“ geprägt (Trusheim et al. 2007).

Tabelle 18

Klinisch eingesetzte Tests, die Entscheidungen über die Auswahl von Therapieoptionen bzw. die Medikamentendosis unterstützen sollen

Medikament, Therapie	**Biomarker, Test**	**Indikation, Anwendung**
medikamentöse AIDS-Therapie	TruGene®-HIV 1 Genotypisierungs-Kit	Test ermittelt bestimmte genetische Varianten des HI-Virus, die mit der Ausbildung von Resistenzen gegen bestimmte antiretrovirale Wirkstoffe korreliert sind und unterstützt dadurch die gezieltere Auswahl derjenigen Wirkstoffe für die Therapie, die für die im Patienten vorliegende Virusvariante ein verringertes Risiko der Resistenzbildung erwarten lässt.
medikamentöse AIDS-Therapie mit Celsentri® (Maraviroc)	Trofile™ (HIV-Tropismus-Assay)	Test ermittelt, an welches menschliche Rezeptormolekül die im Patienten vorherrschenden HI-Viren andocken. Nur für Patienten mit HIV-Viren, die ausschließlich an den CCR5-Rezeptor andocken, und die zugleich kombinationstherapieresistente Viren aufweisen, ist Celsentri® indiziert.
Therapieschema bei Brustkrebs	Onco*type* DX®	Test quantifiziert die Expression von 21 Genen, die mit der Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens von Brustkrebs korreliert sind und unterstützt die Bewertung, ob die jeweilige Patientin von bestimmten Chemotherapie- und Hor-montherapieoptionen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit würde profitieren können.
Warfarin	Verigene® System	Test ermittelt, welche Variante der beiden Gene CYP2C9 and VCORC1 im Patienten vorliegt. Diese Informationen sollen die Dosierung des Blutverdünners Warfarin unterstützen, um das Risiko lebensbedrohlicher Blutungen zu verringern.
Camptosar® (Irinotecan)	UGT1A1	Test ermittelt, welche Variante des UGT1A1-Gens im jeweiligen Darmkrebspatienten vorliegt. Da Variatio-nen in diesem Gen die Fähigkeit des Patienten zum Abbau des Wirkstoffs Irinotecan beeinflussen und damit die Konzentration des Wirkstoffs im Blut. Erhöhte Wirkstoffkonzentrationen sind mit einem erhöhten Risiko an Nebenwirkungen verbunden.
Wirkstoffe, die durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt werden	AmpliChip® CYP2D6/ CYP2C19	Test liefert genotypische Informationen über die im jeweiligen Patienten vorliegenden Genvarianten des Cytochrom-P450-Systems. Diese Informationen sollen die Auswahl und Dosierung von Wirkstoffen erleichtern, die durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt werden.
Glivec® (Imatinib mesylate)	BCR-ABL	Der Test zeigt an, ob in den Patienten mit chronischer myelogener Leukämie (CML) das Philadelphia-Chromosom, eine bestimmte Chromosomentranslokation, vorliegt, die zur konstitutiven Expression des Zielmoleküls für Glivec®, einer Tyrosinkinase, führt. Für diese Patienten ist Glivec® in bestimmten Krankheitsstadien indiziert.
Herceptin® (Trastuzumab)	HER-2/neuer Rezeptor	Test zeigt an, ob die bei der jeweiligen Brustkrebspatientin nach ein oder zwei Chemotherapien vorliegenden metastasierenden Tumoren den HER2-Rezeptor überexprimieren. Für diese Patientinnen ist Herceptin® indiziert.
Immunosuppressiva	AlloMap® Genprofil	Test dient dem Monitoring der Immunantwort nach Herztransplantation und unterstützt mit diesen Informationen die Auswahl der Immunsuppressionstherapie.
engmaschige Früherkennungsuntersuchungen, ggf. präventive Operation oder medikamentöse Therapie	BRCA 1,2	Test ermittelt, ob erhöhtes genetisches Risiko für Brust- und Eierstockkrebs vorliegt; unterstützt dadurch Entscheidungen, ob engmaschige Früherkennungsuntersuchungen und ggf. weitere Maßnahmen (präventive Operation, medikamentöse Therapie) ergriffen werden sollten.

noch Tabelle 18

Medikament, Therapie	**Biomarker, Test**	**Indikation, Anwendung**
Lebensstil-änderungen und präventive Medikamenten-gabe	Familion®5 Genprofil	Test ermittelt, ob erhöhtes genetisches Risiko für erbliche Ionenkanal-störungen im Herzen (z. B. langes QT-Syndrom [LQTS]) vorliegt, das zu Herzrhythmusstörungen führen kann. Bei erhöhtem Risiko können Lebens-stiländerungen und präventive Medikamentengabe erwogen werden.
engmaschige Früherkennungs-untersuchungen, ggf. präventive Operation oder medikamentöse Therapie	p16/CDKN2A	Test ermittelt, ob erhöhtes genetisches Risiko für Melanome vorliegt. Unterstützt dadurch Entscheidungen, ob engmaschige Früherkennungs-untersuchungen und ggf. weitere Maßnahmen (präventive Operation, medikamentöse Therapie) ergriffen werden sollten.
Puri Nethol® (Mercaptopurin)	TPMT	Test ermittelt die genetisch bedingte Thiopurine-S-methyl-transferase-Aktivität (TPMT-Aktivität) in Patienten mit akuter Lymphoblasten-Leukämie und unterstützt damit Entscheidungen über die geeignete Dosierung des Wirkstoffs Mercaptopurin, um das Risiko schwerer Nebenwirkungen bereits durch die Normaldosis bei Patienten mit niedriger Enzymaktivität zu verringern
Tamoxifen	Östrogenrezeptor	Test ermittelt die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Tumoren von Brustkrebspatientinnen, um Entscheidungen darüber zu unterstützen, ob die jeweilige Patientin mit erhöhter Wahrscheinlichkeit von einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen profitieren würde.

Quelle: Jones 2007; The Personalized Medicine Coalition 2006

Wesentliche Faktoren, die die erzielbaren Marktpreise und damit die Marktattraktivität für individualisierte Medikamente beeinflussen, sind Wirksamkeit, Adoptionsrate, Patentschutz, Sicherheitsaspekte sowie die Verknüpfung mit Biomarkern. Grundsätzlich birgt die bessere Wirksamkeit von individualisierten Therapeutika das Potenzial, eine Preisprämie zu erzielen. Die bessere klinische Performance von individualisierten Therapeutika unterstützt eine schnellere und breitere Adoption der Behandlung. Die Verkürzung der Entwicklungszeiten für diesen Typ von Medikamenten ermöglicht einen längeren effektiven Patentschutz vor Nachahmerprodukten, sodass die höheren Preise über einen längeren Zeitraum erzielt werden können. Schließlich können durch die mit dem individualisierten Therapeutikum verknüpften Biomarker zusätzliche Umsätze erlöst werden.

Zusätzlich zu den klinischen Vorzügen einer individualisierten Therapie, die sich in einer besseren Effizienz im Vergleich zu traditionellen Therapien äußert, können eine Reihe weiterer Faktoren zur ökonomischen Attraktivität dieses Ansatzes beitragen (Trusheim et al. 2007):

– Durch die begleitende biomarkerbasierte Diagnostik können Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung direkt nachvollziehen und auf diese Weise ein positives Feedback erhalten, was sich günstig auf die Compliance auswirken dürfte. Eine höhere Compliance wiederum verstärkt die Bindung an die jeweilige therapeutische Intervention.

– Durch die Kombination von klinisch relevantem Biomarker mit maßgeschneiderter therapeutischer Intervention kann insgesamt eine stärkere Patentposition erreicht werden, wenn Schutzansprüche für beide Komponenten bestehen.

– Falls es sich bei den Patientenpopulationen um sehr kleine Gruppen handelt, kann über den „orphan drug"-Status ein zusätzlicher Marktschutzmechanismus wirksam werden.

Insgesamt können diese Faktoren dazu führen, dass die Eintrittshürden für potenzielle Wettbewerber wesentlich höher liegen als bei konventionellen Therapeutika. Ein auf individualisierten Ansätzen beruhendes Geschäftsmodell birgt somit das Potenzial für die nachhaltige Generierung attraktiver Umsätze.

2. Diagnostika als Gatekeeper für die Einführung neuer Therapeutika

Die für eine individualisierte Arzneimitteltherapie charakteristische enge Verknüpfung zwischen einem klinischen Biomarker und einer therapeutischen Intervention kann in Teilbereichen dazu führen, dass die ökonomische Bedeutung von Diagnostika und Therapeutika verändert wird. Während in der etablierten Gesundheitswirtschaft der ökonomische Wert von Therapeutika weit höher liegt als der von Diagnostika, sind bei einer individualisierten Medizin auch andere Szenarien denkbar, die die größere

Wertschöpfung aufseiten der Diagnostika vorsehen (Trusheim et al. 2007). Für Unternehmen, die sowohl Diagnostikum als auch zugehöriges Therapeutikum auf den Markt bringen wollen, stellt sich die Frage der Aufteilung des ökonomischen Wertes und damit der Preisgestaltung zwischen beiden Komponenten.

Diagnostika können ökonomisch besonders attraktiv werden, wenn die Marktgröße, gemessen an der Patientenzahl, für das Diagnostikum um eine Vielfaches größer ist als der Markt für das Therapeutikum: Das Diagnostikum könnte auf die gesamte Patientenpopulation angewendet werden, die auf der Basis des Testergebnisses stratifiziert und diejenige Subpopulation identifiziert wird, für die das Therapeutikum indiziert ist. Zusätzliche Nachfrage nach dem biomarkerbasierten Test könnte generiert werden, wenn er zugleich auch zur Überwachung des Behandlungserfolgs eingesetzt werden kann.

Wenn biomarkerbasierte Diagnostika quasi ein Portal bilden, durch das nachfolgende Therapien zum Patienten gelangen, kann das Diagnostikum zu einer schnelleren anfänglichen Adoption der neuen Therapie beitragen. Aufgrund der zuvor skizzierten Möglichkeit, Preisprämien für individualisierte Arzneimitteltherapien zu erzielen, wird durch das gleichzeitige Anbieten von Diagnostikum und Therapeutikum der potenzielle Marktwert für das Therapeutikum gesteigert. Zugleich wird durch die Gatekeeperfunktion des Diagnostikums eine Barriere für alternative therapeutische Interventionen aufgebaut, die nicht mit einem Biomarker verknüpft sind.

Andererseits können zu hohe Preise für das Gatekeeperdiagnostikum die Adoption der stratifizierten Therapieregime hemmen. Um dieses Problem zu vermeiden, wäre auch ein Stufenansatz denkbar, der nach und nach die Wertschöpfung vom Therapeutikum zum Diagnostikum verschiebt.

Zusammenfassend lässt sich folgendes Szenario für die ökonomischen Effekte einer stratifizierten Therapie im Rahmen einer individualisierten Medizin zeichnen (Trusheim et al. 2007): Ausgehend von der etablierten empirischen Medizin reduziert die Einführung eines Diagnostikums, das eine effektive Stratifizierung der Patientenpopulation ermöglicht, zunächst einmal die zu behandelnde Patientenpopulation und somit die Marktgröße. Gleichzeitig werden durch die gezieltere Therapie Premiumpreise möglich. Eine erhöhte Effizienz und Sicherheit des neuen Therapeutikums kann dazu führen, dass für die stratifizierte Zielpopulation die neue individualisierte Therapie zur bevorzugten Therapie wird. Steigende Marktanteile bei gleichbleibender Patientenpopulation wären die Folge. Die besseren medizinischen Ergebnisse der individualisierten Therapie könnten dazu führen, dass der neue Therapieansatz auch auf Patientengruppen ausgedehnt wird, die bislang nicht auf diese Weise behandelt wurden, was gleichbedeutend mit einer Ausweitung der Marktgröße ist. Die zu erwartende bessere Compliance mit dem neuen Therapieregime aufgrund der direkten Rückkoppelung zwischen therapeutischem Erfolg und Therapie könnte zu einer weiteren Marktausweitung beitragen. Dieses Szenario zeigt, dass der Übergang von einem klassischen empirischen Therapieregime zu einem individualisierten Therapieregime nicht unmittelbar zu vergleichbaren wirtschaftlichen Erfolgen führt. Vielmehr sind verschiedene Übergangsphasen zu beachten, die durch verminderte ökonomische Attraktivität gekennzeichnet sein können.

3. Dynamik der Akteure

Die aktuelle Situation auf dem Gesundheitsmarkt ist gekennzeichnet durch folgende wirtschaftliche Akteure:

- große und meist internationale Pharmaunternehmen, die als integrierte Unternehmen die Erforschung, Entwicklung, Produktion und Vermarktung von Pharmazeutika betreiben: Insbesondere im Forschungs- und Entwicklungsstadium wird zunehmend auf Kooperationen mit Biotechnologieunternehmen gesetzt, die dazu beitragen sollen, die Entwicklungspipelines zu füllen.
- Biotechnologieunternehmen: Kleine und mittelständische Biotechnologieunternehmen spielen im Pharmasektor im Wesentlichen die Rolle, neue Wirkstoffkandidaten für die Entwicklungspipelines zu liefern sowie Technologien beispielsweise für Screening- oder Sequenzierungssysteme bereitzustellen. Im Diagnostikbereich haben sich einige Biotechnologieunternehmen auf die Entwicklung von klinisch relevanten Biomarkern fokussiert.
- mittelständische pharmazeutische Unternehmen: Gerade in Deutschland existiert ein großer Pharmamittelstand. So beschäftigen rund 90 Prozent der in Deutschland angesiedelten 1 042 pharmazeutischen Unternehmen weniger als 500 Mitarbeiter (BPI 2007). Die meisten dieser Unternehmen haben sich auf Nischen fokussiert (z. B. Phytopharmaka, Homöopathie oder Medikamente für wenige spezifische Indikationen) und sind durch eine relativ geringe Forschungsintensität im Vergleich zu den großen Pharmaunternehmen charakterisiert.
- Medizintechnikunternehmen: Hierzu zählen die Hersteller medizinischer Geräte, aber auch die Produzenten von Komponenten und Materialien für diagnostische Anwendungen.
- Diagnostikahersteller: Diese Unternehmensgruppe produziert hauptsächlich diagnostische Tests für Kliniken und spezialisierte Labors. Der Markt wird von einigen wenigen großen Unternehmen wie z. B. Roche Diagnostics oder Abbott dominiert, insgesamt beherrschen zehn Unternehmen 80 Prozent des In-vitro-Diagnostikmarktes (Rubenstein 2007).

Ein Schlüsselelement des Trends zur individualisierten Arzneimitteltherapie ist die zunehmende Verschränkung zwischen Diagnostikum und Therapeutikum. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die ökonomischen Bedingungen für Pharmaunternehmen deutlich von denen für Diagnostikaunternehmen unterscheiden (Keeling 2005): Die Kundschaft der pharmazeutischen Industrie setzt sich v. a. aus den zahlreichen Ärzten zusammen sowie aus Krankenhäusern. Die Diagnostikaindustrie beliefert dage-

gen überwiegend eine geringe Anzahl von Diagnostiklabors und Kliniken. Die Marketingstrategie der Pharmaunternehmen ist überwiegend medizinisch getrieben, während dagegen die Vermarktung von Diagnostika v. a. aus einer technischen Perspektive erfolgt. Finanzielle Erträge für die pharmazeutische Industrie ergeben sich überwiegend aus einer Preisstrategie, im Diagnostikageschäft wird eher eine Volumenstrategie verfolgt. Insgesamt handelt es sich also um sehr unterschiedliche Geschäftswelten, die im Rahmen einer individualisierten Arzneimitteltherapie zusammengeführt werden müssen. Dabei sind folgende Trends zu erkennen (Glorikian 2006):

- Einige wenige Unternehmen versuchen das Pharmageschäft mit dem Diagnostikageschäft unter einem Dach zu verbinden. Paradebeispiel hierfür ist das Unternehmen Roche, das aufgrund seiner großen Erfahrungen sowohl im Diagnostik- als auch im Pharmageschäft günstige Voraussetzungen für eine derartige Integration bietet.
- Etablierte Pharmaunternehmen zeigen vor allem ein Interesse an Biomarkern und entsprechenden Analyse- und Diagnoseverfahren, sofern sie damit die Effizienz der klinischen Entwicklung neuer Therapeutika steigern können (Bednar et al. 2007; Gross/Piwnica-Worms 2006; Leighton 2005; Patterson/DuBose 2006; Pien et al. 2005). Dabei ist zurzeit offen, inwieweit in Zukunft zusätzlich die Strategie verfolgt werden wird, geeignete Biomarker zu diagnostischen Tests weiterzuentwickeln, die auch jenseits klinischer Studien in der Routineversorgung eingesetzt werden sollen und damit auf die Integration von Diagnostikum und Therapeutikum im Rahmen einer individualisierten Arzneimitteltherapie abgezielt wird (Jorgensen 2008).
- In Einzelfällen zeigen etablierte Pharmaunternehmen ein verstärktes Interesse an der Diagnostikindustrie. So hat beispielsweise Pfizer, Inc. 25 Mio. US-Dollar in den Diagnostiktest Trofile™ der Firma Monogram Biosciences, Inc. (USA) investiert, mit dem Patienten ermittelt werden sollen, die voraussichtlich günstig auf den HIV-Blocker Celsentri® reagieren (Gewin 2007a, Tabelle 18).
- Etablierte Pharma- und Diagnostikaunternehmen versuchen, geeignete Franchisemodelle zu entwickeln, die die Integration beider Geschäftsprinzipien ermöglichen.
- Neben den etablierten Diagnostikaunternehmen interessieren sich zunehmend auch Medizintechnikunternehmen und -zulieferer für die individualisierte Medizin jenseits der individualisierten Arzneimitteltherapie. Insbesondere für bildgebende Verfahren, die z. T. in Kombination mit molekularen Sonden (molekulares Imaging) eingesetzt werden, wird die Strategie verfolgt, entsprechende Diagnose- und Analyseverfahren auf allen Stufen der medizinischen Leistungserbringung anzubieten und insbesondere eine Integration in die Arbeits- und Organisationsabläufe von Kliniken und großen Praxen zu leisten.
- Eine darüber hinausgehende Unternehmensstrategie zielt auf die Bildung integrierter Diagnostikanbieter ab, die Labordiagnostik und bildgebende Diagnostik aus einer Hand anbieten, vernetzt durch maßgeschneiderte IT-Lösungen. Diese Strategie verfolgt beispielsweise Siemens mit der Übernahme von DPC und Bayer Diagnostics. Dahinter steht unter anderem die Überlegung, dass bildgebende Verfahren meist zu aufwendig sind, um ihre Massenanwendung z. B. in Krebsvorsorgeuntersuchungen zu rechtfertigen. Preiswerte Labortests könnten jedoch als „Türöffner" fungieren, wenn sie eine „Vorselektion" derjenigen Personen mit erhöhtem Krebsrisiko ermöglichen, für die dann eine Untersuchung mit bildgebenden Verfahren angezeigt wäre (Plum 2007).
- Traditionelle Diagnostikafirmen, wie beispielsweise Abbott Laboratories (USA) oder Becton, Dickinson and Company (USA) engagieren sich zunehmend bei der Entwicklung molekularer klinisch relevanter Biomarker und suchen die Kooperation mit Pharmaunternehmen. Bei der Entwicklung von Biomarkern wird vor allem auf das Know-how von spezialisierten Biotechnikunternehmen zurückgegriffen, die in diesem Feld aktiv sind. Die „großen" Medizintechnik- und Diagnostikunternehmen sind technologisch zwar gut aufgestellt, weisen aber einen relativen Mangel an innovativem „Content", d. h. innovativen In-vitro-Tests für Anwendungen in bisher unterversorgten Indikationen auf, den kleine Molekulardiagnostikunternehmen bereitstellen sollen. Aus diesen Kooperationen könnte sich eine „Win-win"-Situation ergeben, da für eine Massenvermarktung von In-vitro-Diagnostik-Tests vor allem der Zugang zu der installierten Instrumentenbasis der marktführenden Diagnostikunternehmen erforderlich ist. Die Entwicklung und Platzierung einer eigenen Plattform mit dem nötigen Automatisierungsgrad übersteigt in der Regel die finanziellen und logistischen Möglichkeiten kleinerer Unternehmen (Plum 2007).
- Die zunehmende Bedeutung der molekularen Diagnostik im Rahmen einer individualisierten Medizin hat in jüngster Zeit auch ein verstärktes Interesse der Venture-Capital-Industrie an entsprechenden Unternehmen geweckt.

Insgesamt könnte der Trend hin zur individualisierten Arzneimitteltherapie nicht nur unter ökonomischen Überlegungen zu einer „Win-win"-Situation für alle wesentlichen Beteiligten führen (Knowles 2007; Trusheim et al. 2007): Den Patienten können wirksamere und sicherere Therapieoptionen angeboten werden. Die Leistungsträger müssten mit geringeren Ausgaben für ineffektive Therapien rechnen. Der pharmazeutischen und diagnostischen Industrie schließlich eröffnen sich auch nach Auslaufen des „Blockbuster"-Modells attraktive ökonomische Perspektiven und somit auch Anreize für die Entwicklung neuer Medikamente.

4. Fazit

Insgesamt zeigt diese Analyse, dass es bislang nur wenige Beispiele für eine individualisierte Arzneimitteltherapie auf dem Markt gibt. Davon sind einige (z. B. imatinib, Glivec®) ökonomisch sehr erfolgreich und repräsentieren

die neue Kategorie der „niche-busters“, wohingegen andere (z. B. Antisepsis-Medikament Drotrecogin, Xigris®) hinter den Umsatzerwartungen zurückbleiben.

Bislang haben praktisch alle forschenden Pharmafirmen einen strategischen Schwerpunkt auf die systematische Erforschung und Nutzung von Biomarkern gelegt, allerdings mit dem vorrangigen Ziel der Effizienzsteigerung der pharmazeutischen FuE, klinischer Studien und des Zulassungsverfahrens. Erst in den nächsten Jahren wird sich zeigen können, ob sich diese Erwartungen erfüllen werden. Eine wesentliche Rolle kommt dabei auch der Weiterentwicklung der Zulassungsverfahren im Sinne eines adaptiven Designs der klinischen Studien zu. Eine Erörterung wird im bereits beauftragten TAB-Innovationsreport „Biomedizinische Innovationen und klinische Forschung – Wettbewerbs- und Regulierungsfragen“ erfolgen.

Darüber hinaus verfolgen zumindest die großen Unternehmen der medizintechnischen und Diagnostikindustrie die explizite Strategie, ihre bereits in der klinischen Analytik und Diagnostik breit etablierten Geräte und Verfahren, vor allem bildgebende Verfahren, durch molekulares Imaging spezifischer und sensitiver zu machen, alle Stufen der medizinischen Leistungserbringung vom Frühdiagnosescreening bis zum Nachsorgemonitoring zu durchdringen und die Verfahren in die Organisations- und Arbeitsabläufe ihrer Kunden zu integrieren. Obwohl technologisch gut aufgestellt, suchen sie insbesondere für die konkreten Tests, die sie auf ihren Plattformen anbieten wollen, die Kooperation mit kleinen innovativen Molekulardiagnostikfirmen.

Bislang ist aber offen, inwieweit Biomarker und Verfahren zu ihrer Messung auch über ihre Nutzung in der Pharma-FuE hinaus für einen klinischen Einsatz im Sinne einer individualisierten Medizin weiterentwickelt werden. In diesem Kapitel wurden wesentliche Voraussetzungen hierfür identifiziert: Der Krankheit bzw. Therapie zugrundeliegende biologische Relevanz; Auswahl zwischen verschiedenen Therapieoptionen, die klinisch signifikant unterschiedliche Reaktionen auf die jeweiligen Therapien hervorrufen; validierte, im klinischen Kontext einsetzbare Biomarker; ausreichende Marktgröße. Diese Voraussetzungen sind aus Sicht der Pharmaindustrie am ehesten für Krebserkrankungen, ZNS-Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen gegeben. Eine zeitliche, inhaltliche und organisatorische Abstimmung der unterschiedlichen Zulassungsverfahren für Pharmazeutika und Diagnostika ist erforderlich. Darüber hinaus wurden Faktoren benannt, die die Marktgröße sowohl positiv wie negativ beeinflussen können und bis auf Weiteres wohl nur fallspezifisch zu ermitteln und zu beurteilen sind. Gleichwohl ist zu konstatieren, dass die häufig vertretene Meinung „individualisierte Therapie = kleiner, ökonomisch unattraktiver Nischenmarkt“ in dieser Pauschalität nicht zutreffend ist, sondern sich eine Vielzahl ökonomisch durchaus attraktiver Modelle – vom „niche-buster“ über Diagnostika-Therapeutika-Paketangebote bis hin zur überwiegenden Wertschöpfung bei den Diagnostika – abzeichnen. Noch weitgehend offen ist, inwieweit es den betroffenen Unternehmen gelingen wird, die bislang sehr unterschiedlichen Geschäftswelten und -strategien bei Diagnostika und Therapeutika zu einer kohärenten Strategie zusammenzuführen.

IX. Implikationen für die Krankenversicherung

1. Einleitung

Dieses Kapitel bezieht sich auf denjenigen Teil der individualisierten Medizin, der Tests, insbesondere genombasierte Tests, zur Ermittlung eines individuellen Erkrankungsrisikos sowie zu diagnostischen und prognostischen Zwecken umfasst und die an die Resultate dieser Tests angepassten Gesundheitsleistungen. Es werden die Auswirkungen dieses Teils der individualisierten Medizin auf das deutsche Krankenversicherungssystem untersucht. Weitere Leistungsträger im Gesundheitsbereich, wie z. B. Renten-, Pflege- und Unfallversicherung werden hier nicht näher betrachtet, da sie für medizinische Maßnahmen generell eine untergeordnete Rolle spielen. Der Schwerpunkt der Analyse liegt auf der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), da in dieser der weitaus größte Teil der Bevölkerung Deutschlands versichert ist. Dabei gehen die folgenden Ausführungen vom bestehenden System der Krankenversicherungen mit ihren heute als möglich absehbaren Entwicklungspfaden und -trends aus und stellen den Bezug zur individualisierten Medizin her. Es hätte jedoch den Rahmen dieser Studie gesprengt, außerdem mögliche künftige Krankenversicherungssysteme als Resultat der andauernden Reformbemühungen zu antizipieren, zumal die individualisierte Medizin bei dieser Umgestaltung insgesamt wohl nur von untergeordneter Bedeutung, zumindest aber kein Haupttreiber sein dürfte.

Das Kapitel gliedert sich wie folgt: Zunächst wird für die gesetzliche Krankenversicherung analysiert, unter welchen Bedingungen und Voraussetzungen Leistungen der individualisierten Medizin Bestandteil des allgemeinen Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen werden könnten und welche Implikationen sich daraus für die gesetzlichen Krankenkassen ergeben könnten.

Anschließend wird auf private Krankenversicherungen eingegangen, die möglicherweise früher als gesetzliche Krankenkassen Tarife zur Übernahme von Kosten für Leistungen der individualisierten Medizin anbieten könnten. Für die auf dem Äquivalenzprinzip fußenden privaten Krankenversicherungen sind zudem prädiktive Tests von Relevanz, die eine genauere Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos bzw. der Krankheitsprognose bei komplexen Krankheiten in Aussicht stellen. Die angelaufene Debatte zu einem eventuellen Sonderstatus genetischer prädiktiver Gesundheitsinformationen im Vergleich zu anderen prädiktiven Gesundheitsinformationen und die daraus abzuleitenden Implikationen für eine mögliche gesetzliche Regelung sind hier von besonderer Bedeutung.

Da die individualisierte Medizin sich zumindest teilweise an Selbstzahler richten wird, wird diese Gruppe in einem abschließenden Kapitel besonders berücksichtigt.

2. Individualisierte Medizin und gesetzliche Krankenversicherung

In der gesetzlichen Krankenversicherung ist der weitaus größte Teil der Bevölkerung Deutschlands versichert. So waren am 1. Juli 2007 70 314 011 Personen einschließ-

lich Rentnern und mitversicherten Familienangehörigen in der GKV versichert (http://www.gbe-bund.de).

Selbst wenn medizinische Verfahren für die Anwendung am Menschen zugelassen und damit auf dem Gesundheitsmarkt prinzipiell verfügbar sind, besteht für die meisten Patientinnen und Patienten nur dann ein Zugang, wenn die Behandlungskosten von ihrer Krankenkasse übernommen werden. Deshalb kommt der Frage, ob Leistungen der individualisierten Medizin Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind, große Bedeutung zu, da dies wesentlichen Einfluss darauf hat,

- inwieweit Einzelne oder ein Großteil der Bevölkerung Zugang zu Leistungen der individualisierten Medizin haben;
- welche Marktpotenziale sich für Anbieter von Leistungen der individualisierten Medizin ergeben;
- welche Kosten sich zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen ergeben;
- in welchem Umfang und mit welcher zeitlichen Dynamik dies erfolgt.

2.1 Prinzipien der gesetzlichen Krankenversicherung

Für Arbeitnehmer, Rentner, Studenten, Auszubildende, Arbeitslose, Landwirte und Künstler besteht Versicherungspflicht in einer gesetzlichen Krankenkasse. Kinder und Ehepartner eines Mitglieds sind beitragsfrei mitversichert, sofern sie kein eigenes Einkommen erzielen. Die Höhe des Versicherungsbeitrags wird nach dem Erwerbseinkommen berechnet. Sie wird damit unabhängig vom individuellen Erkrankungsrisiko festgelegt, d. h. unabhängig von der Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit des Versicherten zu erkranken („Solidarprinzip“). In Bezug auf die Leistungen der Krankenkasse bestehen erst seit Kurzem eingeschränkte Wahlmöglichkeiten, die Leistungen sind deshalb für alle Mitglieder weitgehend gleich. Im Erkrankungsfall werden die Leistungen nach der medizinischen Notwendigkeit gewährt, also unabhängig von der Beitrags- und Einkommenshöhe. Für die gesetzliche Krankenversicherung besteht ein Kontrahierungszwang, d. h. sie muss jede gesetzlich versicherungspflichtige Person unabhängig von ihrem Gesundheitszustand und ihren Erkrankungsrisiken in die Versicherung aufnehmen.

2.2 Aufnahme von Leistungen der individualisierten Medizin in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung

Der Festlegung des Leistungsumfangs der Krankenversicherungen kommt große Bedeutung zu, da dadurch bestimmt wird,

- welche Leistungen der Versicherte von der Versicherung bezahlt bekommt und welche nicht;
- welche Leistungen „der Solidarität würdig“ erachtet werden und welche nicht;
- in welcher Höhe die Solidargemeinschaft insgesamt Kosten zu schultern hat (und durch Versicherungsbeiträge finanzieren muss).

Der Zugang der Versicherten zu medizinischen Leistungen der GKV ist durch verschiedene Prinzipien geregelt. Dazu gehören insbesondere die im Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) kodifizierten rechtlichen Vorgaben als auch darauf aufbauende in diesem Kontext besonders relevante Prinzipien. § 12 SGB V definiert das Wirtschaftlichkeitsgebot. Danach müssen Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich erbracht werden, sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten.

Über die Aufnahme neuer Leistungen in den Leistungskatalog der GKV entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss entsprechend dem SGB V anhand der Kriterien Notwendigkeit und Bedarf, Zweckmäßigkeit (Wirksamkeit) und Wirtschaftlichkeit. Die individualisierte Medizin kann als neuartiges Versorgungsangebot aufgefasst werden, dessen Verfügbarkeit für die Versicherten nach denselben Kriterien geregelt wird wie bei bereits existierende Diagnose- und Behandlungsmaßnahmen. Somit würde die Entscheidung über eine Aufnahme entsprechender Leistungen in den Leistungskatalog der Krankenkassen vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach den zuvor genannten Kriterien getroffen werden. In diesem Zusammenhang sollen drei Aspekte hervorgehoben werden, die in besonderem Maße für die individualisierte Medizin relevant erscheinen:

- Auslegung des Kriteriums der Notwendigkeit;
- Ausreichende wissenschaftliche Evidenz;
- Möglichkeiten zum Angebot von Leistungen der individualisierten Medizin außerhalb des allgemeinen Leistungskatalogs.

2.2.1 Notwendigkeit

Eine besondere Bedeutung im Kontext der individualisierten Medizin nimmt das Gebot der Notwendigkeit ein. Der Begriff der Notwendigkeit ist eng verknüpft mit dem Bedarf, Krankheitslast, Bedürfnis, Nachfrage, Angebot und faktischer Versorgung (Raspe 2007). Sofern es der individualisierten Medizin gelingt, eine verbesserte Identifizierung von Risikopersonen bzw. -gruppen sowie eine verbesserte Frühdiagnostik zu ermöglichen, bieten sich Ansatzpunkte zur Krankheitsvorbeugung und zur Behandlung in einem frühen Stadium der Erkrankung. Somit können aufgrund der neuen Diagnosemöglichkeiten neue Indikationen entstehen, welche eine Ausweitung der Präventions- oder Behandlungsleistungen erfordern können.

Andererseits verwischt die Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit, indem die neuartigen Prädiktions- und Diagnosemöglichkeiten die Grundlage dafür bieten, dass bereits Abweichungen von der Norm ohne klinisch manifeste Störung als auffällig und vonseiten der Patienten, Versicherer und Leistungserbringer teilweise als interventionsbedürftig betrachtet werden könnten. Eine entsprechende Kontroverse wird beispielsweise gerade in Bezug

auf das Screenen von Risikopersonen für Lungenkrebs durch PET-Scans ausgetragen, wobei unklar ist, ob den mit dieser Methode entdeckten Frühstadien von Gewebeveränderungen ein behandlungsbedürftiger Krankheitswert zukommt (Marshall 2008). Die durch die erweiterten diagnostischen Möglichkeiten induzierte erhöhte Nachfrage nach präventiven und therapeutischen Leistungen kann möglicherweise synergistisch zusammenwirken mit dem sich vergrößernden Angebot sogenannter „Lifestylemedikamente", welche eher Abweichungen von sozialen Normen der Leistungsfähigkeit (denn von der medizinischen Norm) ausgleichen sollen. Somit dürfte sich bei zunehmendem Leistungsangebot der individualisierten Medizin verstärkt die Frage danach stellen, woran sich Bedarf und Notwendigkeit einer Leistung bemessen.

2.2.2 Ausreichende wissenschaftliche Evidenz

Die positive Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss setzt zumindest für neu einzuführende Leistungen ausreichende wissenschaftliche Evidenz voraus. Die Wirksamkeit bzw. Zweckmäßigkeit medizinischer Maßnahmen wird in der Regel über klinische Studien an großen Patientenkollektiven geprüft. Wenn keine klinischen Studien nach den geforderten methodischen Standards durchgeführt wurden, können die neuen Verfahren nicht ausreichend bewertet und damit nicht in den Leistungskatalog der GKV übernommen werden. Für neue Verfahren der individualisierten Medizin könnte sich dieses Problem in zweierlei Hinsicht stellen:

– Kleine Patientengruppen: Da in der individualisierten Medizin Leistungen an die Befundlage kleiner Patientengruppen oder an individuelle Situationen angepasst werden und damit allgemeingültige Diagnose- und Indikationsschemata ihren Nutzen verlieren könnten, dürften sich für den Nachweis der Wirksamkeit in klinischen Studien ähnliche Herausforderungen ergeben, wie sie jetzt schon bei Arzneimitteln für seltene Krankheiten („orphan drugs") zu verzeichnen sind. Bei ihnen stößt die Prüfung der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit an Grenzen der praktischen und ökonomischen Machbarkeit, da kleine Patientenzahlen einerseits zu sehr langen Phasen der Patientenrekrutierung für Studien und andererseits zu kleinen Märkten für das Produkt mit unter Umständen niedrigem „return on investment" führen können. Die Entwicklung von Diagnostika, Arzneimitteln, Geräten oder Behandlungsmethoden für kleine Patientenkollektive im Rahmen der individualisierten Medizin wird sich ebenfalls mit diesem Problem konfrontiert sehen.

– Kombination Diagnostikum und Präventionsmaßnahme: Da Leistungen der individualisierten Medizin auch eine Kombination von Suszeptibilitätstest mit einer Präventionsmaßnahme umfassen sollen, Präventionsmaßnahmen in der Regel aber – insbesondere im Hinblick auf die großen Volkskrankheiten – eine besonders kleine Effektstärke haben, werden aus forschungsmethodischen Gründen für Wirksamkeitsnachweise ganz besonders große Fallzahlen und zudem vergleichsweise lange Beobachtungszeiträume erforderlich.

Sofern die Anforderungen an Belege der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit nicht reduziert werden, ist somit zu erwarten, dass Leistungen der individualisierten Medizin wegen der untersuchungspraktischen und ökonomischen Schwierigkeiten, die verlangten methodischen Standards bei Wirksamkeits- und Wirtschaftlichkeitsnachweisen zu erfüllen, besonders Gefahr laufen, erst mit längerer Verzögerung in den allgemeinen Leistungskatalog der GKV aufgenommen und damit für einen größeren Personenkreis verfügbar zu werden.

2.3 Optionen zur (begrenzten) Integration von Leistungen in das Angebot von gesetzlichen Krankenkassen

Es kann im Interesse der gesetzlichen Krankenkassen liegen, ihren Versicherten Leistungen der individualisierten Medizin bereits zu erstatten, ehe der Gemeinsame Bundesausschuss eine positive Entscheidung über die generelle Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV getroffen hat. Gründe hierfür können sein:

– Gewinnung von und Zugang zu Daten, die eine Beurteilung der Leistung nach den im SGB V vorgegebenen Kriterien ermöglichen;

– Ausschöpfung des Potenzials der Leistung, die Qualität der Versorgung zu erhöhen und die Kosten zu senken;

– Erlangung von Vorteilen im Wettbewerb der Krankenkassen untereinander, durch Aufbau des Images einer „innovationsfreundlichen Krankenkasse", die ihren Versicherten Zugang zu von ihnen präferierten und nachgefragten Leistungen ermöglicht;

– Erlangung von Vorteilen im Wettbewerb der Krankenkassen untereinander, durch gezieltes Umwerben und Binden „guter Risiken", d. h. insbesondere der einkommensstärkeren (freiwillig gesetzlich) Versicherten bzw. von Versicherten, die aufgrund ihrer Präferenzen gegenüber der individualisierten Medizin ggf. zu privaten Krankenversicherungen abwandern würden.

Hierfür stehen prinzipiell verschiedene Instrumente zur Verfügung, wie z. B. Wahlleistungen, Abschluss von entsprechenden Verträgen mit einzelnen Leistungserbringern, Abschluss von Verträgen zur neuartigen Aufteilung der Kostenrisiken, z. B. zwischen Pharmaindustrie und Krankenversicherung (Hughes 2007), Beteiligung an Modellversuchen u. a.

Neue medizinische Leistungen, die (noch) nicht generell von der GKV erstattet werden, können ggf. über Wahltarife der GKV trotzdem Eingang in die medizinische Versorgung finden: Seit der Gesundheitsreform 2007 haben auch die gesetzlichen Krankenkassen die Möglichkeit, individuelle Tarife und Wahlleistungen anzubieten. Seit dem 1. April 2007 müssen die Kassen Tarife für die Teilnahme der Versicherten an integrierter Versorgung, besonderer ambulanter ärztlicher Versorgung, strukturier-

ten Behandlungsprogrammen bei chronischen Krankheiten (DMP), Modellvorhaben und hausarztzentrierter Versorgung anbieten. Schon jetzt sind Tarife möglich, die die Übernahme der Kosten für von der Regelversorgung ausgeschlossene Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen, z. B. homöopathische Arzneimittel, beinhalten. Es erscheint möglich, dass dies auch auf Leistungen der individualisierten Medizin ausgeweitet werden könnte. Bestimmte Leistungen der individualisierten Medizin könnten damit, wenn sie nicht in den allgemeinen Katalog der Kassenleistungen übernommen werden, über einen Wahltarif versichert werden.

2.4 Auswirkungen auf die Gesundheitsausgaben zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung

2.4.1 Höhe der Gesundheitsausgaben

Generell wird zunächst von einer Steigerung der Ausgaben der Krankenversicherungen ausgegangen, wenn neue medizinische Verfahren zum bestehenden Leistungsumfang hinzukommen.

Leistungen der individualisierten Medizin werden in absehbarer Zeit vor allem eine Ausweitung der Diagnostik und die pharmakogenetische Anpassung der Arzneimitteltherapie umfassen. Damit ist zunächst mit zusätzlichen Kosten für Risikoscoreermittlung, ggf. Präventionsmaßnahmen, Frühdiagnose und für pharmakogenetische Tests vor Medikamentenverordnung zu rechnen. Wegen des frühen Entwicklungsstadiums dieser Leistungen können ihre Kosten nicht abgeschätzt werden, doch werden sie voraussichtlich nicht unerheblich sein. Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (MRT, PET) kosten mehrere hundert Euro pro Untersuchung; chipbasierte Genanalyseverfahren werden zurzeit zu Preisen zwischen 250 bis einige tausend Euro/Analyse angeboten; für Sequenzierungen ganzer menschlicher Genome werden zurzeit ab 350 000 US-Dollar in Rechnung gestellt, als Kostenziel für die Analyse kompletter Genome wird 1 000 US-Dollar angegeben, das in etwa zehn Jahren erreicht werden könnte.

Ein verstärktes Angebot an diagnostischen Verfahren könnte auch zu einer erhöhten Nachfrage nach präventiven Leistungen und zu drastisch erhöhten Ausgaben für die Vorsorge führen (Münchener Rückversicherungs-Gesellschaft 2007). Zwar eröffnen die neuen diagnostischen Möglichkeiten Kostenreduktionspotenziale (z. B. im Falle der Pharmakogenetik durch Vermeidung unnötiger Arzneimitteltherapien, durch Vermeidung von Arzneimittelnebenwirkungen (Bürger 2004); bei präventiven Maßnahmen durch Einsparungen wegen vermiedener Behandlungs- und Pflegekosten), doch ist das finanzielle Nettoergebnis (erhöhte Aufwendungen für Diagnostik und Prävention versus Einsparungen durch vermiedene Krankheitskosten) nicht a priori vorhersagbar (Feuerstein et al. 2002), zumal die Diagnosemöglichkeiten – unter der Annahme, dass eine bessere Diagnostik letztlich Krankheiten verhindert und damit zu einer erhöhten Lebenserwartung beiträgt – zu Kostensteigerungen bei den Kranken- und v. a. bei den Renten- und Pflegeversicherungen führen können. Weitere Ursachen für Ausgabensteigerungen können in einem erhöhten Anspruchsniveau der Versicherten und Leistungserbringer angesichts der neuen Möglichkeiten und in der Verordnung von Leistungen ohne strenge medizinische Indikation bestehen (Feuerstein et al. 2002).

In der individualisierten Medizin ist zudem von einem hohen Informations- und Beratungsbedarf der Patienten durch medizinisches Fachpersonal auszugehen. Die Frage der angemessenen Vergütung und ihrer Auswirkungen auf die Menge und Qualität der erbrachten Beratungsleistungen wird bereits jetzt insbesondere im Bereich der niedergelassenen Ärzte kontrovers diskutiert. Sofern bei zunehmendem Beratungsbedarf das Auseinanderklaffen von Beratungsbedarf und -angebot nicht weiter zunehmen soll, werden zunehmende Kapazitäten und Ausgaben im Bereich der Beratung notwendig.

2.4.2 Optionen zur Begrenzung und Steuerung der Gesundheitsausgaben

Um die nachhaltige Finanzierbarkeit der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten, wird die Frage nach der Begrenzung der Ausgaben der Krankenversicherungen für Leistungen, und damit auch für Leistungen der individualisierten Medizin diskutiert. Hierzu können grundsätzlich mehrere Instrumente in Betracht kommen, so zum Beispiel:

- grundsätzlicher Leistungsausschluss durch Nichtaufnahme in den Leistungskatalog der GKV;
- Leistungsbeschränkungen in bestimmten Fällen;
- Beeinflussung der Verschreibung solcher Leistungen (z. B. entsprechende Verträge mit Leistungserbringern, Einbindung der Leistungen in strukturierte Behandlungsprogramme, Orientierungswissen durch medizinische Leitlinien);
- Gestaltung der Versicherungsverträge über Wahlleistungen und Zusatzversicherungen;
- Anreize bzw. Sanktionen für die Versicherten, besonderes Einfordern der Eigenverantwortung.

Leistungsbeschränkungen, also die Einschränkung von Leistungen, die grundsätzlich im Leistungskatalog enthalten sind, werden in bestimmten Fällen bereits praktiziert (z. B. bei Zahnersatz und Sehhilfen). Die Regeln für das, was als medizinisch notwendig und ausreichend betrachtet wird, werden angesichts von Strukturreformen oder neuen Diagnose- und Therapiemethoden immer wieder überprüft. Für die Zukunft sind Rationierungen nach explizit festgelegten Kriterien nicht grundsätzlich ausgeschlossen (Leistungsbeschränkungen z. B. oberhalb einer bestimmten Altersgrenze). Hiervon könnten auch Leistungen der individualisierten Medizin betroffen sein.

Individualisierte gesundheitsbezogene Angebote, insbesondere auf den neuen Diagnosemöglichkeiten aufbauende Vorsorgemaßnahmen, würden in besonderem Maß die Mitwirkung und Eigenverantwortung der Betroffenen verlangen. Es ist daher denkbar, dass die Kostenüber-

nahme durch Krankenkassen künftig an bestimmte Mitwirkungspflichten aufseiten des Versicherten geknüpft werden könnte. Die gesetzlich verankerte Mitverantwortung der Versicherten gebietet die eigene Gesunderhaltung und Mitwirkung bei Vorsorge- und Behandlungsmaßnahmen. Unter die Mitverantwortung der Versicherten für ihre Gesundheit, die in § 1 SGB V geregelt ist, fällt eine gesundheitsbewusste Lebensführung, frühzeitige Beteiligung an Vorsorgemaßnahmen und die aktive Beteiligung an der Krankenbehandlung und Rehabilitation (Müller 2007). § 52 SGB V ermöglicht auch Leistungsbeschränkungen bei Selbstverschulden des Versicherten, indem diese an den Behandlungskosten in angemessener Höhe beteiligt werden können und ihnen das Krankengeld für die Dauer der Behandlung vollständig oder teilweise versagt werden kann. Umfasste dieses Selbstverschulden der Versicherten zunächst nur Krankheiten, die sich Versicherte vorsätzlich bzw. bei einem von ihnen begangenen Verbrechen zugezogen haben, wurde § 52 SGB im Jahr 2007 trotz deutlicher Kritik im Rahmen des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) um Krankheiten in Folge medizinisch nichtindizierter ästhetischer Operationen, einer Tätowierung oder eines Piercings erweitert. Zudem wurde beispielsweise in jüngerer Zeit kontrovers diskutiert, ob Personen, die an Krebs erkranken, Zuzahlungen zu den Behandlungskosten leisten sollten, wenn sie nicht regelmäßig an empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen teilgenommen haben. Diese Beispiele zeigen, dass es immer wieder Gegenstand der gesundheitspolitischen Diskussionen und im Fluss ist, wie weit die Inpflichtnahme von Personen über Verantwortungs- und Solidaritätspflichten geht und welche Restriktivität der Maßnahmen gewählt wird, um das erwünschte Verhalten herbeizuführen. Darüber hinaus sind im Rahmen von Selbstbehaltmodellen in der GKV schon derzeit Tarife vorhanden, bei denen Versicherte für einen Teil der in Anspruch genommenen Leistungen einen Eigenbeitrag leisten müssen (bzw. für die Nichtinanspruchnahme einen Bonus erhalten), für andere (z. B. Vorsorgeuntersuchungen) aber nicht. Auch Bonusregelungen für die Teilnahme an Präventionskursen existieren schon jetzt in der GKV. Diese Modelle stehen in der Kritik, wenig Steuerungswirkungen zu entfalten, dem Marketing zu dienen und zu Mitnahmeeffekten bei gesunden Versicherten zu führen.

In Fortschreibung der bereits heute beobachtbaren Trends in der gesundheitspolitischen Diskussion wäre es vorstellbar, dass im Rahmen der individualisierten Medizin entwickelte prädiktive Tests zur Ermittlung individueller Krankheitsrisiken künftig dazu genutzt werden könnten, Personen mit einem auf diese Weise ermittelten erhöhten Risiko von Versicherungsleistungen auszuschließen bzw. Zuzahlungen zu fordern. Denkbar wäre auch, dass Behandlungen im Rahmen der individualisierten Medizin nur bei guter Compliance mit Vorsorge- und Präventionsmaßnahmen, beispielsweise der Teilnahme an Screeninguntersuchungen, von den Versicherungen übernommen würden. Sanktionen zur Verhaltenssteuerung bei Patienten, z. B. in Form von Leistungsentzug oder Leistungskürzungen, werden kritisiert[3], u. a. von medizinischem Fachpersonal. Stattdessen werden Anreize und Belohnung für gesundheitsförderndes und -erhaltendes Verhalten favorisiert.

Die Legitimität einer solchen Verfahrensweise ist beim heutigen Stand von Wissenschaft und Technik kritisch zu beurteilen. Insbesondere kommt den verfügbaren bzw. absehbaren prädiktiven genetischen Testverfahren bei dem derzeit unvollständigen Wissen darüber, ob und in welchem Umfang genetische Faktoren im Zusammenspiel mit anderen Risiko- und Umweltfaktoren eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen, nur eine geringe Aussagekraft zu. Zudem ist für viele Präventionsmaßnahmen, selbst bei Hinzuziehung der bestverfügbaren Evidenz, nicht schlüssig beantwortet, ob sie das Auftreten der betreffenden Krankheiten wirklich verhindern bzw. hinauszögern können. Gründe liegen in den komplexen Wirkungszusammenhängen und den erforderlichen langen Zeiträumen und großen Probandengruppen, um diese Nachweise zu führen. Vor diesem Hintergrund ist fraglich, ob eine Verminderung der festgestellten Risikofaktoren tatsächlich im Einflussbereich der Betroffenen liegt, oder ob nicht vielmehr Umweltbedingungen hierfür verantwortlich sind, die durch sie nicht verändert werden können.

Sollte für einzelne prädiktive Testverfahren die Leistungsfähigkeit des jeweiligen Testverfahrens zur zutreffenden Risikoermittlung und auch die Wirksamkeit der Vorsorgemaßnahme in Bezug auf das Auftreten der Krankheit als hinreichend erwiesen angesehen werden, so bliebe weiterhin zu klären, was bei einem bestimmten Risikoprofil als angemessener Eigenbeitrag des Versicherten zur Vorsorge anzusehen ist. Für die Legitimität ist außerdem von großer Bedeutung, dass die Entscheidungsprozesse transparent sind, die Maßnahmen dem Recht auf Nichtwissen Rechnung tragen und sie ein möglichst geringes Maß der Restriktivität aufweisen, das ausreichend ist, um die gewünschten Effekte zu erzielen.

2.5 Patienteninformation

Gerade in Bezug auf individualisierte Leistungen ist von einem besonders hohen Informationsbedarf der Betroffenen auszugehen. Die Stratifizierung des Patientenkollektivs anhand zusätzlicher Kriterien in immer mehr und kleinere Teilpopulationen kann den Aufwand für Entwicklung und Durchführung von Informationsmaßnahmen wesentlich steigern. Ausgehend von traditionellen Patientengruppen (z. B. „die Typ-2-Diabetiker“) würden Konzepte zur Information und Beratung von Menschen mit vielfältigen Kombinationen von bestimmten Testergebnissen erforderlich.

---

[3] Siehe z. B. die Pressemitteilungen des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin zu Zwangsvorsorgeuntersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern zur Früherkennung von Kindesmisshandlung oder zu Sanktionen gegen Patienten, die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen meiden; http://www.ebm-netzwerk.de/netzwerkarbeit/stellungnahmen.

Die Information und Beratung der Allgemeinbevölkerung, von Risikopersonen, Versicherten und Patienten liegt in der Verantwortung von verschiedenen Institutionen, beispielsweise der öffentlichen Einrichtungen (z. B. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung), der Ärzte und anderen Heilberufe, der Krankenversicherungen und der Hersteller. Hier stellt sich insbesondere im Bereich der niedergelassenen Ärzte die Frage der angemessenen Vergütung und ihrer Auswirkungen auf die Menge und Qualität der erbrachten Beratungsleistungen, mit Implikationen für die Ausgaben der Krankenkassen.

Die Krankenkassen haben, auch zur Erlangung von Vorteilen im Wettbewerb der Krankenversicherungen untereinander, in den letzten Jahren ihre Beratungsangebote erheblich ausgebaut. Mit telefonischen Hotlines zur individuellen Beratung bieten sie Informationen nicht nur zu ihren Leistungen und Tarifen, sondern auch gesundheits- bzw. krankheitsbezogene Informationen zur Gesunderhaltung und zur Steuerung des Behandlungsprozesses der Patienten. Es ist wahrscheinlich, dass zum einen diese Beratungsmöglichkeiten der Krankenkassen von Versicherten verstärkt in Anspruch genommen werden, um ihren Informations- und Beratungsbedarf in Bezug auf die individualisierte Medizin zu decken. Zum anderen müssten die Inhalte der Beratung stärker auf die jeweiligen Teilpopulationen zugeschnitten werden. Somit würde bei den Versicherungen eine Anpassung der angebotenen Beratung im Hinblick auf Kapazitäten und Qualität induziert.

3. Individualisierte Medizin und private Krankenversicherung

Neben der gesetzlichen Krankenversicherung besteht in Deutschland auch die private Krankenversicherung (PKV). Im Vergleich zur gesetzlichen Krankenversicherung haben die privaten Krankenversicherungen eine größere Freiheit in der Vertragsgestaltung und der Auswahl der zu Versichernden. Sie können daher umfangreichere Leistungskataloge oder mehr Wahlleistungen anbieten als gesetzliche Krankenkassen.

Bei privaten Versicherungen gilt das Prinzip der Risikoäquivalenz: Die Vertragsbedingungen – insbesondere die Prämienhöhe – hängen von dem Risiko des Versicherten zu erkranken ab (d. h. Beitrag ist äquivalent zum Risiko). Ein hohes Risiko liegt dann vor, wenn bei einem Menschen mit großer Wahrscheinlichkeit mit hohen Kosten für die Gesundheitsversorgung zu rechnen ist, z. B. bei bereits bestehenden Krankheiten oder dem erkennbaren Vorliegen von Risikofaktoren (z. B. höheres Alter, weibliches Geschlecht, Lebensstil (Rauchen, Übergewicht, Risikosportarten), genetische Disposition). Außerdem kann neben der Höhe des Beitrags auch der Umfang der versicherten Leistungen im Krankheitsfall mitbestimmt werden.

3.1 Individualisierte Medizin im Leistungsumfang privater Krankenversicherungen

Im Wettbewerb der Krankenversicherungen untereinander werden Tarife und Leistungen zur Steigerung der Attraktivität und der Kundenbindung immer wichtiger. Bei der Aushandlung eines Versicherungsvertrages mit einem bestimmten Leistungsumfang und einer bestimmten Prämie können drei Modelle zur Anwendung kommen:

– Die Höhe der Prämie kann nach dem Risiko differenziert werden, also bei höherem Risiko eine höhere Prämie vorsehen.

– Bei gleicher Prämie kann entsprechend dem Risiko der Leistungsumfang variieren, einerseits durch ausgeschlossene Leistungen, andererseits durch Zusatzleistungen.

– Prämien können mit bestimmten Leistungspaketen kombiniert werden. Die Beiträge werden nach dem individuellen Risiko errechnet und mit einem an das Risiko angepassten Paket von Leistungen ausgestattet (Zusatzleistungen, Leistungsausschlüsse, Selbstbehalte).

Den Versicherern bietet sich die Chance, Personen mit erhöhtem Risiko zusätzliche Leistungen zu einem höheren Tarif anzubieten („Risikodifferenzierung“) und damit – im Extremfall – individuell an das jeweilige Risikoprofil des Versicherten angepasste Leistungen. Eine sehr weitgehende Risikodifferenzierung könnte jedoch zu einem Margenverfall in der privaten Versicherungswirtschaft führen, da Versicherte mit geringem Risiko sich evtl. nicht mehr versichern würden, während Personen mit höherem Risiko eine Maximalversicherung anstreben könnten, und andererseits dazu, dass die Prämien sehr nah bei den tatsächlichen Krankheitskosten liegen müssten. Die entsprechenden Instrumente (Offenbarungspflicht, höhere Prämien bei erhöhtem Risiko, Ablehnung von Antragstellern oder Leistungsausschluss bei bestimmten Risiken) werden in der privaten Krankenversicherung bereits jetzt genutzt (Feuerstein et al. 2002).

In Bezug auf den Einschluss von Leistungen der individualisierten Medizin in entsprechende Versicherungsangebote wäre es möglich, Tarife anzubieten, die entsprechende Leistungen enthalten. Hierfür wären wahrscheinlich entweder Aufschläge zu zahlen oder Zusatzversicherungen abzuschließen.

Aufgrund der größeren Freiheiten in der Vertragsgestaltung können die Kosten für neue medizinische Leistungen bevorzugt bzw. schneller von privaten Krankenversicherungen (PKV) übernommen werden, auch wenn sie (noch) nicht generell von der GKV erstattet werden. Dies kann auch auf Leistungen für die individualisierte Medizin zutreffen. Dies impliziert, dass privat krankenversicherte Personen bevorzugt Zugang zu entsprechenden Leistungen erhalten könnten.

3.2 Potenziale und Implikationen prädiktiver Tests für die private Krankenversicherung

Für den Versicherer ist die richtige Zuordnung eines Antragstellers bzw. Versicherten zu einem Risikokollektiv entscheidend, da hiervon die Festlegung von erhöhten Risikotarifen, Leistungsbeschränkungen, -ausschlüssen oder die Verweigerung der Versicherung insgesamt ab-

hängt (Nationaler Ethikrat 2007a). Wenn nun u. a. durch die individualisierte Medizin Methoden und Testverfahren in Aussicht gestellt werden, die das Erkrankungsrisiko einer Person, welche in die Versicherung aufgenommen werden möchte, besser als bisher voraussagbar machen, so sind diese Verfahren zunächst für die Versicherungen, die auf dem Äquivalenzprinzip beruhen, grundsätzlich interessant.

Seit vielen Jahren wird eine kontroverse Debatte über die Frage geführt, ob, in welchem Maße und unter welchen Bedingungen genetische und insbesondere prädiktive genetische Informationen für eine solche Ermittlung des Risikos von Versicherungen herangezogen werden dürfen. Auf diese Debatte (siehe beispielsweise Damm 2007) soll hier nicht im Einzelnen eingegangen werden. Es ist jedoch festzuhalten, dass bei allen Differenzen im Detail im Grundsatz Konsens über einen rechtlichen Regelungsbedarf für die genetische Diagnostik und für prädiktive Gentests besteht (z. B. TAB 2000). Debatten über ein entsprechendes Gendiagnostikgesetz sind bereits weit vorangeschritten. Zwar ist ein solches Gesetz noch nicht verabschiedet, doch hat das Kabinett im August 2008 einen Entwurf verabschiedet. Bis 2011 verzichtet die deutsche Versicherungswirtschaft freiwillig darauf, im Rahmen ihres bestehenden Fragerechts bei der Risikoeinstufung genetische Daten zu erfragen (Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V. (GDV) 2004). Zu beachten ist, dass bei diesen Debatten vor allem an Tests für monogen bedingte Erbkrankheiten mit hoher Penetranz gedacht wurde.

In jüngster Zeit ist jedoch eine Akzentverschiebung in der Debatte zu verzeichnen (Damm/König 2008), zu der auch die Erweiterung der prädiktiv-probabilistischen Testmöglichkeiten im Rahmen der individualisierten Medizin beiträgt. Hierdurch wird zum einen eine bessere Einschätzung des Erkrankungsrisikos einzelner Personen durch verschiedene Risikoscore-, Diagnose- und Prognoseinstrumente für häufige komplexe Krankheiten in Aussicht gestellt, wodurch ein deutlich größeres Krankheitsspektrum und ein deutlich größerer Personenkreis in den Blick gerät als bei der Fokussierung auf monogene Erbkrankheiten. Zum anderen verringert sich der Vorhersagewert genetischer Tests im Vergleich zu monogen bedingten Erbkrankheiten mit hoher Penetranz auf bestimmte Wahrscheinlichkeitsaussagen. Prädiktiv-probabilistische Aussagen von ähnlicher klinischer Relevanz könnten jedoch auch durch andere als genetische Tests (z. B. durch Proteomtests, Tests von Stoffwechselprodukten, bildgebende Verfahren zur Früherkennung) erlangt werden. Vor diesem Hintergrund wird intensiv debattiert, inwieweit auch für diesen Typ von Gentests ein „genetischer Exzeptionalismus“ und eine davon abgeleitete methodenorientierte gesetzliche Regelung angemessen ist. Insbesondere die Stellungnahme des Nationalen Ethikrates zu prädiktiven Gesundheitsinformationen bei Versicherungsabschlüssen (Nationaler Ethikrat 2007a) hat insofern eine neue Qualität in die Diskussion gebracht, als nunmehr perspektivisch prädiktive Gesundheitsinformationen generell (und nicht nur genetische) in den Blick geraten und in der Konsequenz ein Regelungsansatz „Prognose statt Methode“. Er zielt auf eine (rechtliche) Gleichbehandlung aller prädiktiven Gesundheitsinformationen mit vergleichbarem prognostischem Potenzial ab. Allerdings bedarf es noch intensiver Diskurse, um diese Option weiter auszuloten (Damm/König 2008). Im Gesetzentwurf zu einem Gendiagnostikgesetz, der im August 2008 vom Kabinett verabschiedet wurde, werden genetische Analyseverfahren sowie Analyseverfahren für Genprodukte (RNA, Proteine, Metabolite), sofern auch sie genetische Eigenschaften feststellen, gleichermaßen erfasst.

An dieser Stelle soll daher lediglich ausgeführt werden, welche Implikationen die Verfügbarkeit valider prädiktiv-probabilistischer Testmöglichkeiten zur verbesserten Einschätzung des Erkrankungsrisikos von Personen für private Krankenversicherungen haben könnte, sofern daraus resultierende Testergebnisse durch die Versicherungen erfragt werden dürften, wobei offen gelassen wird, ob es sich um genombasierte oder auf anderen Biomarkern beruhende Verfahren handeln könnte.

Bereits heute haben private Krankenversicherungen bei Vertragsabschluss ein Fragerecht, ob bei dem zu Versichernden bereits Risikofaktoren oder Krankheiten bestehen oder Kenntnisse über Krankheiten vorliegen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem späteren Zeitpunkt eintreten. Dieses Fragerecht könnte auf die zuvor genannten Verfahren ausgedehnt werden. Der Antragsteller ist zu wahrheitsgemäßen Angaben verpflichtet, muss bei erhöhtem Risiko aber ggf. höhere Prämien zahlen bzw. mit bestimmten Leistungsausschlüssen rechnen. Dieses Fragerecht soll Nachteilen der Versicherungswirtschaft aus der sogenannten Antiselektion entgegenwirken. Es soll verhindern, dass Antragsteller eine Situation, in der sie über ihre hohen Risiken Bescheid wissen, nicht aber der Versicherer, dazu ausnutzen, hohe Versicherungen zu günstigen Konditionen (und damit letztlich zulasten der Solidargemeinschaft) abzuschließen (Damm 2007).

Eine starke Berücksichtigung solcher Informationen bei Versicherungsabschlüssen könnte bedeuten, dass sich Personen mit hohem Erkrankungsrisiko nur noch zu für sie sehr ungünstigen Konditionen oder deshalb auch gar nicht mehr krankenversichern können: In einem „Worst-Case“-Szenario würden gerade Versicherte mit ungünstig ausgefallenen Testergebnissen mit teureren Versicherungsbasistarifen konfrontiert werden. Würden dazu auch noch die Leistungen der individualisierten Medizin, von denen gerade sie als identifizierte Risikogruppe besonders profitieren könnten, nur über Zusatzversicherungen, Wahltarife o. Ä. verfügbar gemacht, die weitere Kosten bei den Versicherten nach sich zögen, wäre für sie der Zugang weiter erschwert, insbesondere dann, wenn ein als ungenügend eingestuftes Vorsorgeverhalten mit Leistungsausschlüssen oder Selbstbehalten sanktioniert würde. Insgesamt könnte dies zu der paradoxen Situation führen, dass gerade für diejenigen, die am meisten von der individualisierten Medizin profitieren könnten, hohe Hürden für den Zugang zu diesen Leistungen aufgerichtet werden. Eine weitgehende Offenbarungspflicht könnte auch dazu führen, dass Antragsteller diagnostische Maßnahmen nicht mehr durchführen lassen, um der Versiche-

rung keine daraus resultierenden bekannten Risiken mitteilen zu müssen und um nicht Ablehnung oder ungünstige Konditionen zu riskieren.

Zudem anderen könnten sich Risikopersonen verstärkt in der – für sie deutlich günstigeren – gesetzlichen Krankenversicherung sammeln (EK 2002a), wenn die gesetzliche Krankenversicherung nach dem Solidarprinzip parallel zur privaten Krankenversicherung nach dem Äquivalenzprinzip sowie für bestimmte Personengruppen eine Wahlfreiheit zwischen beiden Versicherungsprinzipien bestehen bliebe.

Vor diesem Hintergrund hat der Nationale Ethikrat empfohlen (Nationaler Ethikrat 2007a), die Auskunftspflichten der Antragsteller auf das Maß zu begrenzen, das für die Herstellung eines gleichen Wissensstands zwischen Antragsteller und Versicherer notwendig ist, und derartige Regeln auf alle Typen von prädiktiven Verfahren (z. B. bildgebende Verfahren, Familienanamnese, Lebensstil) auszuweiten. Medizinische Untersuchungen, die darauf abzielen, Risiken zu identifizieren, die dem Antragsteller selbst nicht bekannt sind, sollten im Rahmen der Risikoprüfung des Versicherers nicht veranlasst werden dürfen, um dem Antragsteller keine möglicherweise belastenden bisher unbekannten Erkrankungsrisiken zwangsweise bekannt zu machen. Ausgesetzt werden sollten diese Einschränkungen jedoch bei der Vereinbarung von Versicherungsleistungen, z. B. Lebensversicherungen, die weit oberhalb des Üblichen liegen (Nationaler Ethikrat 2007a).

Eine Gefahr der Diskriminierung von Personen mit erhöhtem genetisch bedingtem Krankheitsrisiko im Zusammenhang mit Krankenversicherungen wird generell befürchtet, doch erweist sich die empirische Überprüfung dieser Befürchtung als schwierig (Treloar et al. 2005). Mehrere Studien in den USA haben gezeigt, dass Personen mit genetisch bedingten Erkrankungsrisiken von Lebens- und Krankenversicherungen benachteiligt wurden (Mielck/Rogowski 2007). In einer australischen Studie ergab die Analyse von 234 Fällen, in denen Versicherungsantragsteller der Versicherung Ergebnisse von genetischen Tests mitgeteilt hatten, dass die sich anschließende Vertragsgestaltung in den meisten Fällen als angemessen zu bewerten war. Nur einige wenige Fälle wurden als kritisch und weiter überprüfungsbedürftig eingestuft (Otlowski et al. 2007).

4. Selbstzahler

Wenn Patienten Gesundheitsleistungen, die im Leistungsumfang ihrer Krankenversicherung nicht enthalten sind, trotzdem in Anspruch nehmen wollen, müssen sie dafür selbst bezahlen.

Bereits jetzt werden medizinische Leistungen teilweise von den Patienten aus eigener Tasche bezahlt, sei es als „Individuelle Gesundheitsleistungen“ (IGeL) in der Arztpraxis, bei anderen Dienstleistern oder direkt beim Hersteller, beispielsweise in Form von genetischen Tests, die über das Internet bestellt werden. Angesprochen wird dabei jeweils eine besonders gesundheitsbewusste Klientel. Diese Gruppe ist auch als Zielgruppe für Spezialtarife der Krankenversicherungen besonders interessant. Auch Tests, deren klinischer Nutzen noch umstritten ist und die deshalb teilweise nicht zu den Kassenleistungen zählen, werden auf Anraten von Ärzten oder anderen Gesundheitsberatern, teils aus dem eigenen Wunsch nach größtmöglicher Information über den eigenen Gesundheitszustand heraus auf eigene Kosten der Bürger durchgeführt. Zwar liegen verlässliche Zahlen hierzu noch nicht vor, doch steigt dieser Bereich der selbst bezahlten medizinischen Leistungen stark an. Vor diesem Hintergrund sind selbstzahlende Patienten gerade für Leistungen der individualisierten Medizin besonders attraktiv, da diese bislang noch in der Regel über die Kassenleistungen hinausgehen und da bei Selbstzahlern die strikte Zugangskontrolle wegfällt, welche für die Kostenerstattung durch die GKV erforderlich ist.

Medizinische Leistungen, die zunächst privat bezahlt werden, können verschiedene Trends mit Implikationen für die Krankenversicherungen anstoßen:

– Zunächst privat bezahlte Leistungen können in der Folge möglicherweise zu einer Preisreduktion führen und damit auch die Finanzierbarkeit der Leistung als Kassenleistung realisierbar erscheinen lassen.

– Ein Angebot an Leistungen kann die Nachfrage nach dieser Leistung bei gesetzlich Versicherten verstärken. So könnten sich beispielsweise die aktuellen Entwicklungen im Bereich „Antiageing“, Wellness und besonderer Leistungen in privaten Spezialkliniken auch im Bereich der individualisierten Medizin fortsetzen und damit unter marktwirtschaftlichen Gesichtspunkten letztlich den Druck auf die Krankenversicherer erhöhen, Leistungen der individualisierten Medizin zu finanzieren. Im Zuge des Wettbewerbs der Krankenkassen untereinander kann es zu einem Wettbewerbsvorteil einer Kasse werden, wenn sie ein auf diese Nachfrage ausgerichtetes Tarifleistungspaket anbietet.

Insbesondere im Hinblick auf die Selbstzahler, aber auch zur Information von Kassenpatienten über verfügbare oder wünschbare Leistungen ist die Ansprache der Patienten durch den Hersteller selbst („direct-to-consumer marketing“) relevant. In Deutschland ist dies für verschreibungspflichtige Arzneimittel und Leistungen nicht erlaubt, gerade aber für diagnostische Tests und entsprechende Beratungsleistungen zum Testergebnis ein wachsender Markt. Unternehmen, die erste SNP-basierte Genomanalysen zur Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos für eine oder mehrere komplexe Krankheiten anbieten, haben entsprechend auch den Weg der Direktansprache von Patienten, teilweise ergänzt um einen Distributionsweg über bestimmte kooperierende Ärzte gewählt.

Auch im Hinblick auf die direkte Patienten- bzw. Konsumentenansprache durch kommerzielle Anbieter ist die Sicherung der Qualität der Informationen von besonderer Bedeutung. Initiativen zur Verbesserung des Verbraucherschutzes durch qualitativ hochwertige Patienteninforma-

tion existieren bereits, müssten jedoch künftig auch auf Leistungen der individualisierten Medizin ausgedehnt werden.

5. Fazit

Die Implikationen der individualisierten Medizin für das Versicherungssystem sind derzeit aufgrund des frühen Entwicklungsstadiums und des daher geringen Umfangs erbrachter Leistungen noch eng begrenzt.

Wegen der starken Betonung der Ermittlung individueller Krankheitsrisiken und der Eigenverantwortung des Patienten in der individualisierten Medizin stellt sich insbesondere die Frage, wie die individuellen Krankheitsrisiken bei der Festlegung der Höhe der Beiträge und den im Krankheits- und Pflegefall gewährten Leistungen berücksichtigt werden bzw. werden sollten.

Dies ist in dem derzeitigen Krankenversicherungssystem, das auf dem Solidarprinzip fußende gesetzliche Krankenkassen sowie auf dem Äquivalenzprinzip beruhende private Krankenversicherungen umfasst, zunächst primär für private Krankenversicherungen relevant.

Für sie ist die richtige Zuordnung eines Antragstellers bzw. Versicherten zu einem Risikokollektiv entscheidend, da hiervon die Festlegung von erhöhten Risikotarifen, Leistungsbeschränkungen, -ausschlüssen oder die Verweigerung der Versicherung insgesamt abhängt. Daher sind für sie Verfahren der individualisierten Medizin grundsätzlich interessant, die in Aussicht stellen, das Erkrankungsrisiko einer Person, welche in die Versicherung aufgenommen werden möchte, besser als bisher voraussagbar zu machen. Sofern entsprechende Informationen von Versicherungen im Rahmen ihres Fragerechts erhoben werden dürfen, ist zu befürchten, dass sich Personen mit hohem Erkrankungsrisiko in größerem Maße als bisher

- nur noch zu für sie sehr ungünstigen Konditionen oder möglicherweise auch gar nicht mehr krankenversichern können;
- hohe (finanzielle) Hürden im Zugang zu gerade den Leistungen der individualisierten Medizin, von denen sie eventuell in besonderem Maße profitieren könnten, aufgerichtet werden könnten;
- in der gesetzlichen Krankenversicherung sammeln;
- keiner Testung mehr unterziehen, um der Versicherung keine daraus resultierenden bekannten Risiken mitteilen zu müssen.

Da in der gesetzlichen Krankenversicherung Beitragshöhe und Leistungsumfang nicht von den individuellen Krankheitsrisiken abhängig gemacht werden, stellt sich hier insbesondere die Frage danach, inwieweit Leistungen der individualisierten Medizin Bestandteil des Leistungskatalogs werden. Vertiefungsbedarf wird hier insbesondere im Hinblick auf die erforderliche wissenschaftliche Evidenz und die Auslegung des Kriteriums der Notwendigkeit gesehen. Zudem müssen sich gesetzliche Krankenkassen dahingehend positionieren, inwieweit sie zur Erreichung von Qualitäts- und Kostenzielen in der medizinischen Versorgung und zur Erzielung von Vorteilen im Wettbewerb der Krankenkassen untereinander Optionen zur (begrenzten) Integration von Leistungen der individualisierten Medizin in ihr Angebot nutzen wollen.

Unabhängig von der Form der Krankenversicherung ist zu konstatieren, dass durch Kostendämpfungsbestrebungen im Gesundheitswesen und durch das Inaussichtstellen einer genaueren Ermittlung des Erkrankungsrisikos für Einzelne eine bemerkenswerte Akzentverschiebung in der Diskussion stattfindet (Damm/König 2008): Hatten bislang Solidarität mit und Nichtdiskriminierung von Kranken und Patienten im Versicherungsverhältnis einen hohen Stellenwert, so werden zunehmend Leitbilder der Verantwortung und bürgerlichen Mündigkeit angeführt, um Zuzahlungen von Patienten zu legitimieren, aber auch Risikopersonen stärker im Hinblick auf ihre Verantwortung für Dritte und für eine Solidarität mit der Gemeinschaft in die Pflicht zu nehmen.

Wie weit diese Inpflichtnahme von Personen geht und welche Restriktivität der Maßnahmen gewählt wird, um beim Einzelnen das erwünschte Verhalten herbeizuführen, wird in den kommenden Jahren immer wieder Gegenstand der gesundheitspolitischen Diskussionen sein, auch im Kontext der individualisierten Medizin. Die Einschränkung der Selbstbestimmung des Einzelnen ist jedoch sorgfältig gegen das Interesse der Solidargemeinschaft abzuwägen, um legitimieren zu können, unter welchen Bedingungen eine solche Einschränkung gerechtfertigt sein könnte, und ob auch wirksame und ethisch angemessene Wege gewählt werden, um die Entscheidungen des Einzelnen zu beeinflussen (Marckmann 2008). Für die individualisierte Medizin bedeutet dies, dass eine breite Nutzung von biomarkerbasierten prädiktiv-probabilistischen Gesundheitsinformationen für das Gewähren bzw. Versagen von Krankenkassenleistungen unter bestimmten Bedingungen erst in Betracht gezogen werden kann, wenn im Einzelnen geklärt ist, ob die Maßnahme nachgewiesenermaßen wirksam ist, ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und ein akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweist. Diese Voraussetzungen sind zurzeit noch nicht gegeben. Auch der Ausschöpfung möglichst wenig restriktiver Wege zur Beeinflussung des Verhaltens Einzelner (z. B. durch Information und Beratung, Anreize), die dem Einzelnen noch größere Freiräume für subjektive Abwägungen lassen, sowie transparente Entscheidungsverfahren sind von großer Bedeutung (Marckmann 2008).

X. Schlussfolgerungen und Handlungsoptionen

1. Schaffung der Wissens- und Technologiebasis für eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin

Es ist Gegenstand der aktuellen Forschung, durch Untersuchungen auf genetischer und molekularer Ebene die Wissens- und Technologiebasis für ein umfassendes Verständnis zu schaffen, wie multifaktorielle komplexe Krankheiten entstehen, wie sie verlaufen, und wie sie beeinflusst, d. h. präveniert, behandelt und geheilt werden

können. Zurzeit liegt ein Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten auf der Identifizierung von krankheitsassoziierten Genen, gefolgt vom Einsatz bildgebender Verfahren und der Identifizierung von molekularen Markern auf Transkriptom-, Proteom- und Metabolomebene sowie der Aufklärung ihrer jeweiligen Funktion und Interaktion. Auf diese Weise wird eine Technologie- und Wissensbasis geschaffen, die in vielfältiger Weise nutzbar ist. Dabei stellt die individualisierte Medizin nur eine von mehreren Nutzungsmöglichkeiten dar.

In den kommenden zehn Jahren wird der Nutzen der biomarkerbasierten Wissens- und Technologiebasis vor allem im Erkenntnisgewinn über die biologischen Prozesse liegen, die für komplexe Krankheiten relevant sind, sowie in der Generierung neuer Hypothesen für die weitere Forschung. Wesentliche Effekte werden auch für die Beschleunigung und Effizienzsteigerung der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung erwartet sowie für die Ableitung von Ansatzpunkten für neue oder verbesserte, generell anwendbare Therapiestrategien. Letztere werden überwiegend aber nicht „individualisiert“ sein, sondern generell zum medizinischen Fortschritt beitragen. Bislang loten nur wenige Pharmaunternehmen das Potenzial der biomarkerbasierten Wissens- und Technologiebasis im Hinblick auf eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin systematisch aus. Somit wird sich eine umfassende biomarkerbasierte individualisierte Medizin nicht „automatisch“ aus dieser Technologie- und Wissensbasis entwickeln, sondern müsste aktiv angestrebt werden.

Vor diesem Hintergrund zeichnen sich drei Handlungsfelder ab, wie die Schaffung und Weiterentwicklung der Wissens- und Technologiebasis in Richtung einer individualisierten Medizin vorangebracht werden kann.

Unterstützung bei der Strategiebildung

Hinsichtlich der künftigen Entwicklungspotenziale einer individualisierten Medizin bestehen kontroverse Einschätzungen und Unsicherheiten bei Akteuren in Unternehmen, Politik, Forschungseinrichtungen und Gesundheitswesen. Eine Unterstützung in der Strategiebildung durch systematische Vorausschau künftiger Entwicklungen unter Einbindung aller relevanten Stakeholder, z. B. durch Szenario- und Roadmapprozesse, könnte diese Unsicherheiten verringern. Die 2007 vom Gesundheitsforschungsrat vorgelegte Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung kann hierfür als wegweisend angesehen werden. Da für diese Roadmap aber ein Zeithorizont von fünf bis zehn Jahren und eine Gliederung nach sechs Krankheitsgebieten gewählt wurde, wären ergänzende Vorausschauprozesse hilfreich, die in stärkerem Maße auf Forschungsfelder wie die individualisierte Medizin ausgerichtet sind, die längerfristige Forschungsaktivitäten erfordern und quer zu den Krankheitsgebieten liegen.

Künftige Ausgestaltung der Forschung

In der auf genombasierte Biomarker ausgerichteten Forschung konnten im Jahr 2007 durch den Abschluss großangelegter genomweiter Assoziationsstudien wesentliche Fortschritte im Erkenntnisgewinn erzielt werden. Dennoch bleibt zu konstatieren, dass damit methodisch-technisch bedingt nur ein eingeschränktes Spektrum der krankheitsassoziierten Varianten im menschlichen Genom, und davon nur die relativ häufig vorkommenden Varianten, überhaupt erfasst werden konnten. Hier besteht Bedarf, die Untersuchungen auch auf andere und mit geringerer Häufigkeit in Populationen vorkommende Varianten auszudehnen, um das noch lückenhafte Bild der krankheitsassoziierten genetischen Varianten zu komplettieren.

Die Forschungsaufgaben lassen sich nur in multi- und interdisziplinärer, auch internationaler Kooperation bewältigen, die institutionenübergreifend erfolgen und strategisch ausgerichtet sein muss. Sie erfordert eine spezifische Forschungsinfrastruktur, z. B. umfangreiche Daten- und Biobanken (zu den damit verbundenen Fragen siehe TAB 2006), die etabliert und langfristig betrieben werden müssen. Zudem ist die Entwicklung, Implementierung und breite Durchsetzung von Standards und Qualitätskriterien für entsprechende Biomarkerexperimente, Studien und statistische Auswertungen essenziell, um qualitativ hochwertige, belastbare, reproduzierbare Ergebnisse und Erkenntnisse zu gewinnen. In den letzten Jahren wurden hier bereits wesentliche Fortschritte erzielt. Diese Bemühungen um Qualitätsstandards und Vereinheitlichungen sind in den kommenden Jahren weiterzuentwickeln und in der Forschungspraxis durchzusetzen, um eine qualitativ hochwertige Forschung zu gewährleisten.

Zurzeit fokussieren die Forschungsarbeiten überwiegend auf einzelne Plattformen bzw. Biomarkertypen. In den kommenden zehn bis 15 Jahren besteht die Herausforderung darin, die zurzeit plattform- bzw. biomarkertypspezifischen separaten Wissensbestände mithilfe der Systembiologie zu integrieren und Werkzeuge zur inhaltlichen und problemorientierten Erschließung bereitzustellen.

Da die Postgenomforschung in den kommenden 20 Jahren eine überwältigende Fülle an Biomarkern hervorbringen wird, die für eine klinische Anwendung – auch im Sinne einer individualisierten Medizin – potenziell nützlich sein könnten, besteht dringender Bedarf nach systematischen Vorgehensweisen und rationalen Werkzeugen, die die Entscheidung wirksam unterstützen, welche der zahlreichen Biomarker den erheblichen Aufwand für die Weiterentwicklung zu klinisch einsetzbaren Tests und zur Nutzung in medizinischen Behandlungsverfahren lohnen.

Erweiterung des Forschungsfokus auf Umwelt- und psychosoziale Faktoren

Seit der Initiierung großangelegter Genomforschungsprogramme wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert, ob diese Schwerpunktsetzung auch in dem Maße zu einer verbesserten medizinischen Versorgung – beispielsweise im Sinne einer individualisierten Medizin – beitragen kann, die den investierten Ressourcen angemessen ist. Während der Erkenntnisgewinn einer auf genetische Krankheitsfaktoren ausgerichteten Forschung nicht bestritten wird, wird im Hinblick auf die Erreichung von

Gesundheitszielen darauf verwiesen, dass der Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung multifaktorieller Krankheiten – im Vergleich zu Umweltfaktoren – eher gering bzw. über Gen-Umwelt-Interaktionen nur ein mittelbarer ist. Um eine Wissensbasis zu schaffen, die für die Verbesserung der medizinischen Versorgung in größerem Maße nutzbar ist, wäre, so die Argumentation, auf ein angemessenes Verhältnis der Erforschung genetischer Faktoren zu Umwelteinflüssen sowie psychosozialen Faktoren zu achten. Zurzeit wird der Erforschung genetischer Faktoren jedoch ein größerer Stellenwert eingeräumt als Umwelt- und psychosozialen Faktoren. Vor diesem Hintergrund sollte bei der künftigen Schwerpunktsetzung von Forschungsprogrammen geprüft werden, wie eine Ausweitung auf die Erforschung von Gen-Umwelt-Interaktionen, auf den Ausbau der technischen Möglichkeiten zur Erfassung von Umweltfaktoren und Expositionen sowie die Erforschung der Patienteneinstellungen und des -verhaltens in der individualisierten Medizin erfolgen kann, um diesen einen angemessen hohen Stellenwert einzuräumen.

2. Überführung in die klinische Anwendung

In den kommenden Jahren wird voraussichtlich eine große Zahl neuer biomarkerbasierter Tests und Untersuchungsverfahren ein Entwicklungsstadium erreichen, in dem sie am Übergang in die Anwendung in der Gesundheitsversorgung stehen. Es besteht weitgehend Konsens, dass sich die erwünschten gesundheitlichen Wirkungen dieser Tests und Untersuchungsverfahren nur werden realisieren lassen, wenn dafür Sorge getragen wird, dass keine unzureichend validierten Tests und Verfahren der individualisierten Medizin auf breiterer Basis in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden. Andernfalls ist zu befürchten, dass Anwendungen der individualisierten Medizin sich wegen des Überwiegens nichtintendierter Wirkungen nur kurzfristig am Markt halten bzw. auf Nischenanwendungen begrenzt bleiben werden. Deshalb wird in den kommenden zehn bis 15 Jahren der Gestaltung dieser Übergangsphase von der Forschung zur Anwendung in der Routinegesundheitsversorgung zentrale Bedeutung für die künftige Entwicklung der individualisierten Medizin zukommen.

Förderung der Generierung von Wissen über klinische Validität und klinischen Nutzen

In dieser Entwicklungsphase werden vor allem Daten zur Bewertung der analytischen Validität, der klinischen Validität bzw. des klinischen Nutzens der jeweiligen Anwendungen benötigt. Hierfür bedarf es jeweils eines mehrjährigen, nichtlinearen, interdisziplinären Multiakteurprozesses, um für die jeweiligen Testverfahren die zunächst nur rudimentär vorhandenen Daten und Wissensbestände schrittweise zu erweitern. Hier besteht Handlungsbedarf, Maßnahmen zu ergreifen, die sich darauf richten, die Wissensbasis zu generieren, die zur Bewertung von analytischer und klinischer Validität sowie klinischem Nutzen erforderlich ist. Dies beinhaltet vor allem

- eine systematische Vorausschau („horizon scanning“) und Priorisierung der zu bewertenden Tests und Verfahren;
- die Ressourcenbereitstellung und den Kapazitätsauf- und -ausbau für entsprechende Forschungsarbeiten und Bewertungsprozesse, z. B. in Form der Integration in das Arbeitsprogramm von Institutionen des Health Technology Assessments, in Form von Projekten, Konsortien, Modellversuchen u. Ä.;
- die Methodenentwicklung voranzutreiben und den erst am Anfang stehenden Diskurs fortzuführen, welcher Grad der Evidenzbasierung für welche gesundheitsbezogenen Entscheidungen (z. B. Anwendung in der Gesundheitsversorgung außerhalb klinischer Studien, Kostenerstattung) als ausreichend anzusehen ist;
- das Spektrum der zur Verfügung stehenden Instrumente zu erweitern, wie in Abhängigkeit von der sich schrittweise erweiternden Evidenz auch eine sich schrittweise erweiternde, aber dennoch begrenzte klinische Anwendung ermöglicht werden kann (z. B. Beschränkung auf wenige Zentren, Modellvorhaben, Finanzierungsmodelle zur Aufteilung der Kostenrisiken zwischen Hersteller und Krankenkasse bei teuren Interventionen mit noch nicht ausreichend nachgewiesenem klinischen Nutzen);
- eine enge Verzahnung der Forschung mit Entscheidungsprozessen, um zu gewährleisten, dass die Forschungsarbeiten konzeptionell geeignet sind, Antworten auf entscheidungsrelevante Fragen zu geben und dass diese auch in Entscheidungsprozesse einfließen. Hierfür ist die Einbindung entsprechender Stakeholder und Entscheidungsträger von großer Bedeutung.

Hierbei sind primär Forschungsförderer, Forschungseinrichtungen, Einrichtungen des Health Technology Assessment, in diesem Bereich aktive Unternehmen sowie Krankenkassen und wissenschaftliche und medizinische Fachgesellschaften angesprochen, entsprechende Maßnahmen zu initiieren bzw. sich an ihnen zu beteiligen.

In jüngster Zeit wurden in Deutschland zahlreiche Maßnahmen initiiert, die zum einen die translationale Forschung zur Überführung von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung generell stärken sollen, zum anderen aber auch konkret Ressourcen für die analytische und klinische Validierung von neuen molekularen Biomarkern bereitstellen. Diese sollten in Mittelfristperspektive daraufhin evaluiert werden, inwieweit sie einen wesentlichen Beitrag zu den zuvor skizzierten Herausforderungen geleistet haben werden.

Translationale Forschung

Der translationalen Forschung kommt weit über die individualisierte Medizin hinaus große Bedeutung für die Überführung von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung und umgekehrt für die Einspeisung klinisch relevanter Fragestellungen in die Forschung zu. Sie hat große Relevanz für den medizinischen Fortschritt, die Wettbewerbsfähigkeit der medizinischen Forschung und der wissenschaftlich gesicherten Patientenversorgung, den Marktzugang für Medizintechnik und Pharmafirmen und die Erreichung von Qualitäts- und Kostenzielen im Gesundheitswesen. In der letzten Zeit haben sich in der

translationalen Forschung vielfältige Organisationsformen, Modelle und Instrumente entwickelt, die sich in ihrer Zielsetzung, den beteiligten Akteuren und der Finanzierung unterscheiden. Mit dem Ziel, die translationale Forschung weiterzuentwickeln und zu stärken, könnte die Beauftragung einer Studie in Erwägung gezogen werden, die einen Überblick über die verschiedenen Typen gibt und deren Eignung für bestimmte Zielsetzungen sowie ihre Funktion im Prozess der translationalen Forschung analysiert.

Regulierungsoptionen

Voraussetzung für die Marktzulassung neuer biomarkerbasierter Tests im Rahmen der individualisierten Medizin der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie (98/79/EC; IVD-Richtlinie) bzw. dem Medizinproduktegesetz ist der Nachweis der technischen Leistungsfähigkeit (analytische Validität) durch den Hersteller. Eine verbindliche Anforderung an den Hersteller, auch die klinische Validität nachzuweisen, besteht derzeit nicht. Da die EU-Kommission zurzeit eine Revision des Medizinprodukterechts durchführt, sollte auf Europäischer Ebene ausgelotet werden, inwieweit zumindest für bestimmte Tests in höheren Risikokategorien der Nachweis der klinischen Validität als Voraussetzung für die Marktzulassung in der IVD-Richtlinie gefordert werden sollte, um auf diesem Wege die Bereitstellung dieser für die Gesundheitsversorgung erforderlichen Daten zu gewährleisten. Über die konkrete Ausgestaltung der Anforderungen müsste dann eine Balance zwischen dem Schutz der Patienten und der öffentlichen Gesundheit und gleichzeitig dem raschen Verfügbarmachen von neuen Tests in der Gesundheitsversorgung gefunden werden.

Darüber hinaus wäre zu prüfen, inwieweit ergänzend in nationalem Recht eine Akkreditierung sowie ein (Fach-) Arztvorbehalt eingeführt werden sollte, um auch eine hohe Qualität der Testdurchführung und Interpretation zu gewährleisten. Für genetische Untersuchungen und Analysen sind entsprechende Regelungen in dem vom Kabinett im August 2008 verabschiedeten Gesetzentwurf für ein Gendiagnostikgesetz bereits vorgesehen.

3. Patientenpräferenzen und -verhalten

Die individualisierte Medizin ist ein Forschungs- und Technologiegebiet, für das in besonderem Maße auf die „Individualisierung“ im Sinne einer Maßschneiderung auf die Gegebenheiten und Präferenzen einzelner Personen rekurriert wird. Deshalb ist es besonders bemerkenswert, dass die sozialwissenschaftliche Forschung zu Patientenpräferenzen und ihrem (möglichen) Nutzungsverhalten der individualisierten Medizin bislang äußerst spärlich ist. Deshalb besteht dringender Bedarf, sozialwissenschaftliche Untersuchungen des möglichen künftigen Adressaten- und Nutzerverhaltens auszubauen und sie begleitend zum Forschungs- und Entwicklungsprozess der individualisierten Medizin durchzuführen. Die Ergebnisse sollten für die Gestaltung der Technik und der Rahmenbedingungen ihres Einsatzes genutzt werden, um die gesundheitsbezogenen Ziele unter Berücksichtigung der Präferenzen und des Verhaltens der Zielgruppe erreichen zu können.

Dafür sind im Verlauf der kommenden Jahre vielfältige Forschungsansätze erforderlich, die von der Untersuchungen von Reaktionen auf ein fiktives Testergebnis in hypothetischen Gentestszenarios über sozialwissenschaftliche Begleitforschung im Rahmen klinischer Studien zur Validierung von biomarkerbasierten Testverfahren bis hin zu entsprechenden Untersuchungen in der alltäglichen medizinischen Versorgung reichen.

Von Kranken wird häufig aber gerade eine Medizin als „individuell“ empfunden, die in besonderem Maße die seelische Dimension und die Frage, wie mit der Krankheit weitergelebt werden kann, im Arzt-Patient-Verhältnis thematisiert und Handlungsoptionen entwickelt. Hierzu leistet eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin keine unmittelbaren Beiträge, weil sie primär Optionen zur Bewältigung von Krankheit bereitstellt, die befund- und krankheitsprozessorientiert sind. Umgekehrt sind gerade mit denjenigen Verfahren der individualisierten Medizin, die prädiktiv-probabilistische Informationen bei schweren Erkrankungen liefern, besondere psychische Belastungen verbunden. Die betroffenen Patientinnen und Patienten müssen deshalb zusätzlich die schwierige Aufgabe meistern, diese Testergebnisse zu interpretieren und in lebensweltliche Bewältigungsstrategien umzusetzen. Dies weist auf die Notwendigkeit hin, die Erbringung dieser Leistungen der individualisierten Medizin in Kontexte einzubetten, die im Bedarfsfall Hilfestellung durch „sprechende Medizin“ und psychosoziale Unterstützung geben können.

4. Prävention

Im Kontext der individualisierten Medizin werden häufig Zukunftspotenziale für die Prävention postuliert. Sie gründen sich wesentlich auf die Annahme, dass in absehbarer Zeit für jedes Individuum eine personalisierte Ermittlung des Erkrankungsrisikos auf Basis der Kenntnis prädisponierender Gene oder anderer prädiktiver Biomarker durchgeführt werden könne, um die betreffenden Personen in die Lage zu versetzen, Eigenverantwortung für die Gesundheit in Kenntnis ihres Erkrankungsrisikos zu übernehmen und präventive Maßnahmen zu ergreifen. Allerdings sind bislang weder entsprechend valide Testverfahren verfügbar, noch ist die Annahme in Bezug auf das Patientenverhalten empirisch abgesichert. Vielmehr liegen aus der Gesundheits-, Versorgungs- und Präventionsforschung Hinweise vor, dass das mögliche Patientenverhalten deutlich komplexer und vielschichtiger ist. Somit ist hier noch erheblicher Forschungsbedarf zu konstatieren, um letztlich ge eignete zielgruppenspezifische Präventionsmaßnahmen konzipieren zu können.

Inwieweit genetische Suszeptibilitätstests, wenn verfügbar, tatsächlich einen wirksamen Beitrag zur Verbesserung der derzeitigen Präventionspraxis mit einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis werden darstellen können, kann beim derzeitigen Kenntnisstand nicht beantwortet werden, wird aber skeptisch beurteilt. Erfahrungen aus bisherigen Präventionsprogrammen bei komplexen

Krankheiten zeigen, dass es sicherlich zu kurz gegriffen wäre, eine Stärkung der Prävention allein durch die Bereitstellung neuer valider Suszeptibilitäts- und Früherkennungstests erreichen zu wollen. Neue Tests werden nicht immer erforderlich sein. Präventionsziele können aber nur erreicht werden, wenn die Testverfahren in ein umfassendes Präventionskonzept eingebettet werden.

Vor diesem Hintergrund sind die Realisierungschancen der – meist von Lobbygruppen der individualisierten Medizin beim derzeitigen Stand von Wissenschaft und Forschung vorgetragenen – Vision skeptisch zu beurteilen, die die biomarkerbasierte Ermittlung von Erkrankungsrisiken als wesentlichen Treiber für einen Umbau des derzeit auf die akutmedizinische Versorgung ausgerichteten Gesundheitssystems in ein auf Prävention ausgerichtetes System darstellt. Zumindest ist gegenwärtig nicht absehbar, wie die individualisierte Medizin als zentraler Treiber für ein präventionsorientiertes Gesundheitsversorgungssystem fungieren könnte, wenngleich sie von einem solchen System sicherlich profitieren könnte.

Zudem sollte aus dem möglichen Einbezug von genetischen Faktoren in die Identifizierung von Risikopersonen für Präventionsmaßnahmen nicht ohne Weiteres abgeleitet werden, dass sich hieran unbedingt eine Verhaltensprävention in der Verantwortung des einzelnen Individuums anschließen müsste. Vielmehr sollte sich die Konzeption der sich anschließenden Intervention nach den jeweiligen Anteilen der unterschiedlichen Risikofaktoren und Wirkungsmechanismen richten, die das Auftreten der Krankheit erklären, und auch den Grad ihrer Beeinflussbarkeit berücksichtigen. Wenn Umweltrisikofaktoren, gesellschaftliche oder strukturelle Mechanismen, die kaum der individuellen Kontrolle unterliegen, in sehr viel stärkerem Maße das Auftreten von Krankheit erklären als individuelle genetische Dispositionen, dann wäre vielmehr der Fokus auf einer Verhältnisprävention angezeigt.

5. Information und Aufklärung

Unabhängig von dem zuvor skizzierten Handlungsbedarf für die Einführung von Anwendungen der individualisierten Medizin auf breiterer Basis in die Gesundheitsversorgung werden einige Verfahren mit fragwürdigem klinischem Nutzen bereits heute angeboten, und zwar bevorzugt gesundheitsbewussten, bildungsnahen, wohlhabenden Personen. Einzelfallbezogen und unter Berücksichtigung persönlicher Präferenzen kann ein Nutzen jedoch vorhanden sein. Individuen stehen daher vor der persönlichen Entscheidung für oder gegen den Einsatz bzw. die Inanspruchnahme entsprechender Leistungen. Hierfür müssten ärztlichem Personal und Patientinnen und Patienten ausreichende Informationen zugänglich gemacht werden, die die analytische Validität, den Nutzen, die Sicherheitsrisiken und mögliche persönliche, soziale oder ethische Implikationen umfassen, um eine informierte Entscheidung treffen zu können, ob sie den Test einsetzen wollen. Zudem sollten sie vom testdurchführenden Labor korrekte und aussagekräftige Testergebnisse mitgeteilt bekommen, die die klinische Entscheidungsfindung zu Therapien oder Prävention unterstützen können.

Bereitstellung neutraler, umfassender Informationen

Medizinischem Personal, Bürgerinnen und Bürgern sowie Patientinnen und Patienten wird es zurzeit nicht leichtgemacht, eine wohlinformierte Entscheidung zu treffen, da spezifische Fachkenntnisse der komplexen Materie in der Regel nicht vorausgesetzt werden können und der Zugang zu umfassenden, neutralen, ausgewogenen Informationen schwierig ist. Interessensgeleitete, unvollständige und irreführende Informationen sind häufig.

Im Sinne des Verbraucherschutzes wäre es wünschenswert, neutrale, allgemeinverständliche Informationen bereitzustellen, um einer Irreführung über den möglichen Nutzen dieser Tests entgegenzuwirken und eine informierte, autonome Entscheidung in Kenntnis der gesamten Sachlage zu ermöglichen. Um wohlinformierte Entscheidungen zu ermöglichen und auch unbeabsichtigten Fehlallokationen der individuell für die Gesundheitsvorsorge zur Verfügung stehenden Mittel vorzubeugen, sollten medizinische Fachgesellschaften und neutrale Stellen der Patienteninformation (z. B. die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung) neutrale, verständliche und zielgruppengerechte Informationen über konkrete Anwendungen der individualisierten Medizin bereitstellen, und zwar bereits in der Frühphase ihres Angebots auf dem Markt. Dies betrifft aktuell beispielsweise Genotypisierungen, welche die Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos für komplexe Krankheiten in Aussicht stellen, und die Gewinnung und Einlagerung von Nabelschnurblut. In Abhängigkeit von der Technologieentwicklung und der Diffusion in die Versorgung müssten regelmäßige Aktualisierungen und Erweiterungen vorgenommen werden.

Regulierungsoptionen

Zu prüfen wäre, ob die zuständigen Behörden im Vollzug in stärkerem Maße Auslobungen, Produktkennzeichnungen, Produktinformationen und Werbematerial für biomarkerbasierte Tests auf Korrektheit, Vollständigkeit und faire Darstellung der Stärken und Nutzen, Schwächen und Risiken und Wissenslücken prüfen könnten, um die Nutzer vor falschen und irreführenden Angaben zu schützen.

Wegen der teilweise komplexen und heterogenen Distributionspfade für biomarkerbasierte Tests gelangen dem Test beigegebene Produktinformationen, die den zuvor skizzierten Mindestanforderungen entsprechen, nicht notwendigerweise zu den veranlassenden Ärzten und Patienten. Zu prüfen wäre die Option eines internetbasierten Registers, in dem entsprechende Informationen hinterlegt werden sollten, um zu gewährleisten, dass alle, die die Informationen für ihre Entscheidung benötigen, auch Zugang dazu haben. Da diese Informationen bereits weitgehend in den Dossiers enthalten sind, die den Zulassungsbehörden vom Antragsteller mit dem Ziel der Zulassung eingereicht werden, könnte ein solches Register möglicherweise bei den zuständigen Behörden angesiedelt sein. Dies würde jedoch eine Anpassung des Medizinprodukterechts erforderlich machen, da die Dossiers der Geheimhaltung unterliegen und auch Zusammenfassungen bzw. Auszüge daraus nicht veröffentlicht werden dürfen.

6. Genetische und prädiktive Gesundheitsinformationen

Genombasierte Tests, genetische Diagnostik und insbesondere prädiktive Gentests nehmen in der individualisierten Medizin eine prominente Stellung ein. In langjährigen Debatten wurde darüber Konsens erzielt, dass grundsätzlich Regelungsbedarf für die Gendiagnostik besteht, und es wurde im August 2008 ein Gesetzentwurf für ein entsprechendes Gendiagnostikgesetz vom Kabinett verabschiedet. Während sich aus den im Rahmen dieser Studie durchgeführten Analysen keine Hinweise darauf ableiten lassen, die gegen den Abschluss dieses weit vorangeschrittenen Gesetzgebungsprojekts zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund eines Infragestellens des exzeptionellen Status genetischer Informationen sprächen, so zeichnen sich doch in Mittelfristperspektive neue Aspekte ab, die noch der vertiefenden Analyse und des Diskurses bedürfen.

Diskurs zu Normsetzungsprinzip „Prognose statt Methode“

Der Gesetzentwurf vom August 2008 geht von der Besonderheit genetischer Daten („exzeptioneller Status“) aus und spricht insbesondere prädiktiven genetischen Untersuchungen das höchste Schutzniveau zu. Es werden nicht nur genetische Analyseverfahren, sondern auch Analyseverfahren für Genprodukte (RNA, Proteine, Metabolite) vom Gesetzentwurf mit erfasst, sofern auch sie genetische Eigenschaften feststellen. Inwieweit die im Entwurf vorgesehene Differenzierung zwischen diagnostischen Untersuchungen einerseits und prädiktiv-probabilistischen Untersuchungen andererseits sich auch bei komplexen Krankheiten als angemessen und praktikabel erweisen wird, bedarf der Beobachtung und der Weiterführung des Diskurses über anzulegende Differenzierungskriterien. Insbesondere durch die Stellungnahmen des Nationalen Ethikrates zu prädiktiven Gesundheitsinformationen wurde eine perspektivische medizinethische und rechtspolitische Diskussion angestoßen zu der Frage, inwieweit eine Gleichbehandlung aller prädiktiven Gesundheitsinformationen in Abhängigkeit von ihrem prognostischen Potenzial als Normsetzungsprinzip angestrebt werden sollte, sodass der bislang auf prädiktive genetische Informationen fokussierte Diskurs auch um nichtgenetische prädiktive Gesundheitsinformationen zu erweitern ist. Diese noch im Anfangsstadium befindliche Debatte sollte fortgeführt werden.

Implikationen der Totalsequenzierung individueller Genome

Zurzeit findet eine sehr dynamische Technologieentwicklung bei den Verfahren zur DNA-Sequenzierung statt mit dem Ziel, komplette Genome einzelner Organismen zu einem Bruchteil der bislang erforderlichen Kosten und des Zeitaufwandes zu sequenzieren. Prototypen dieser Verfahren werden bereits auf einzelne menschliche Genome angewendet. Diese Verfahren bergen große Potenziale für neuartige Forschungsansätze und -fragen in den Lebenswissenschaften, die weit über die Sequenzierung menschlicher Genome und humanmedizinische Anwendungen hinausreichen. Dies weist zum einen auf den Bedarf zur gesetzlichen Regelung von genetischen Untersuchungen und Analysen und des Umgangs mit genetischen Proben und Daten zu Forschungszwecken hin. Zugleich zeichnet sich ab, dass ethische und rechtliche Prinzipien, die bislang für den Umgang mit genetischen Informationen wegleitend sind, in der bisher praktizierten Form nicht mehr anwendbar bzw. gewährleistbar sein könnten (z. B. Ausgestaltung der Aufklärung und informierten Zustimmung, Datenschutz durch Pseudo- und Anonymisierung, Schutz vor missbräuchlicher Nutzung von Genomdaten). Deshalb sollte zum anderen die Beauftragung einer Studie in Erwägung gezogen werden, in der die Potenziale der neuen Sequenzierungstechnologien sowie ihre ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Implikationen analysiert werden.

7. Akzentverschiebungen im gesellschaftlichen Diskurs

Die mit der individualisierten Medizin in Aussicht gestellten biomarker- und genombasierten Untersuchungsmöglichkeiten zur Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken sind mit einer bemerkenswerten Akzentverschiebung im Diskurs verknüpft. Hatten bislang Solidarität mit und Nichtdiskriminierung von Kranken und Rechte des Einzelnen auf Selbstbestimmung einen hohen Stellenwert, so werden zunehmend Leitbilder der Verantwortung und der bürgerlichen Mündigkeit angeführt, um Personen stärker im Hinblick auf ihre Verantwortung für Dritte und für eine Solidarität mit der Gemeinschaft in die Pflicht zu nehmen, sei es im Kontext der Bereitstellung von Körpersubstanzen und Informationen für Forschungszwecke, der Durchführung populationsweiter Screeningmaßnahmen, der Einflussnahme auf das individuelle Gesundheitsverhalten, der Legitimierung von Zuzahlungen für Gesundheitsleistungen, oder der Ausgestaltung von Krankenversicherungskonditionen. Wie weit diese Inpflichtnahme von Personen gehen darf, wie sie legitimiert werden kann und welche wirksamen und ethisch angemessenen Wege zu wählen sind, um die Entscheidungen des Einzelnen zu beeinflussen, ist im Fluss und wird in den kommenden Jahren immer wieder Gegenstand der gesundheitspolitischen Diskussionen, auch im Kontext der individualisierten Medizin, sein. Diese Debatte sollte intensiv fortgeführt werden.

Literatur

Abrahams, E., Ginsburg, G. S., Silver, M. (2005): The personalized medicine coalition: Goals and strategies. In: American Journal of PharmacoGenomics 5(6), S. 345–355

Agarwal, R., Kaye, S. B. (2006): Expression profiling and individualisation of treatment for ovarian cancer. In: Current Opinion in Pharmacology 6(4), S. 345–349

Alberio, R., Campbell, K. H., Johnson, A. D. (2006): Reprogramming somatic cells into stem cells. In: Reproduction 132(5), S. 709–720

Alfirevic, Z., Sundberg, K., Brigham, S. (2007): Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library(3)

Altshuler, D., Daly, M. (2007): Guilt beyond a reasonable doubt. In: Nature Genetics 39(7), S. 813–815

Anonym (2004): Nationales Aktionsforum Diabetes mellitus gegründet. http://www.dia betes-news.de/news/nachrichten-2004/pm041027.htm; abgerufen am 15.12.2008

Anonym (2008a): Drug firm turns spotlight on basic systems biology. In: Nature 453, S. 145

Anonym (2008b): Illumina unveils genome sequence of African male. In: Nature 451(7180), S. 759

Antón, P. S., Silberglitt, R., Schneider, J. (2001): The Global Technology Revolution – Bio/Nano/Materials and Their Synergies with Information Technology by 2015. Santa Monica/Arlington

Apitz, R., Winter, S. F. (2004): Potenziale und Ansätze der Prävention – aktuelle Entwicklungen in Deutschland. In: Der Internist 45(2), S. 2–15

Arnold, N. (2005): Compliance von Diabetikern – Eine Analyse von Einflussfaktoren anhand einer bevölkerungsbasierten Studie. http://edoc.ub.uni-muenchen.de/archive/00004972/01/Arnold-Woerner_Nicole.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Ashton, E. A. (2007): Widespread functional and molecular imaging in drug development. In: Expert Opinion on Drug Discovery 2(11), S. 1477–1485

Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (2007): Öffentliche Anhörung zu dem Thema „Stammzellforschung“. Wortprotokoll der 34. Sitzung, Berlin

Avard, D., Bridge, P., Bucci, L. M., Chiquette, J., Dorval, M., Durocher, F., Easton, D., Godard, B., Goldgar, D., Knoppers, B. M., Laframboise, R., Lespérance, B., Plante, M., Tavtigian, S. V., Vézina, H., Wilson, B., Simard, J. (2006): Partnering in Oncogenetic Research – The INHERIT BRCAs Experience: Opportunities and Challenges. In: Familial Cancer 5(1), S. 3–13

Babitsch, B. (2006): Die Kategorie Geschlecht: Implikationen für den Zusammenhang zwischen sozialer Ungleichheit und Gesundheit. In: Richter, M., Hurrelmann, K. (Hg.): Gesundheitliche Ungleichheit. Grundlagen, Probleme, Perspektiven. Wiesbaden, S. 271–287

Bacharach, S. L., Thomasson, D. M. (2005): Imaging approaches for monitoring chemotherapy. In: Drug Discovery Today: Technologies 2(4), S. 329–334

Baguneid, M. S., Seifalian, A. M., Salacinski, H. J., Murray, D., Hamilton, G., Walker, M. G. (2006): Tissue engineering of blood vessels. In: British Journal of Surgery 93(3), S. 282–290

Baker, M. (2007): Monkey stem cells cloned. In: Nature 447, S. 891

Bammann, K., Wawro, N. (2006): Die Einbeziehung genetischer Faktoren in Studien der Epidemiologie. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 49(10), S. 974–981

Bankinter Foundation of Innovation (2005): Personalized medicine – A la Carte Health Care. Madrid

Barratt-Boyes, S. M., Figdor, C. G. (2004): Current issues in delivering DCs for immunotherapy. In: Cytotherapy 6(2), S. 105–110

Barrett, J. C., Kawasaki, E. S. (2003): Microarrays: the use of oligonucleotides and cDNA for the analysis of gene expression. In: Drug Discovery Today 8(3), S. 134–141

Beard, K. (2007): Drugs in the elderly – more good than harm? In: Expert Opinion on Drug Safety 6(3), S. 229–231

Beaudet, A. L., Belmont, J. W. (2008): Array-Based DNA Diagnostics: Let the Revolution Begin. In: Annual Review of Medicine 59(1), S. 113–129

Beckmann, J. S., Estivill, X., Antonarakis, S. E. (2007): Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. In: Nature Reviews Genetics 8(8), S. 639–646

Bednar, B., Zhang, G. J., Williams Jr, D. L., Hargreaves, R., Sur, C. (2007): Optical molecular imaging in drug discovery and clinical development. In: Expert Opinion on Drug Discovery 2(1), S. 65–85

Benachi, A., Costa, J. M. (2007): Non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. In: The Lancet 369(9560), S. 440–442

Bhardwaj, N. (2007): Harnessing the immune system to treat cancer. In: Journal of Clinical Investigation 117(5), S. 1130–1136

Bianchi, D. W. (2006): At-home fetal DNA gender testing: Caveat emptor. In: Obstetrics & Gynecology 107(2 I), S. 216–218

Bianchi, D. W., Simpson, J. L., Jackson, L. G., Elias, S., Holzgreve, W., Evans, M. I., Dukes, K. A., Sullivan, L. M., Klinger, K. W., Bischoff, F. Z., Hahn, S., Johnson, K. L., Lewis, D., Wapner, R. J., De la Cruz, F. (2002): Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: Analysis of NIFTY I data. In: Prenatal Diagnosis 22(7), S. 609–615

Bickeböller, H., Fischer, C. (2006): Betrachtungen genetischer Epidemiologen zu diagnostischen Tests mit SNP-Markern/A genetic epidemiologist's perspective on diagnostic tests with SNP markers. In: LaboratoriumsMedizin 30(3), S. 152–159

Blow, N. (2007): Tissue preparation: Tissue issues. In: Nature 448(7156), S. 959–962

Bock, A.-K., Rodriguez-Cerezo, E., Hüsing, B., Bührlen, B., Nusser, M. (2005): Human tissue-engineered products: Potential socio-economic impacts of a new European regulatory framework for authorisation, supervision and vigilance. Technical Report EUR 21838 EN. Brussels

Bode, B. W., Sabbah, H., Davidson, P. C. (2001): What's ahead in glucose monitoring? New techniques hold promise for improved ease and accuracy. In: Postgraduate Medicine 109(4), S. 41–44, 47

Boehncke, S. (2006): Sport und Insulin. In: Kompendium Diabetes 1, S. 50–53

Bonetta, L. (2006): Genome sequencing in the fast lane. In: Nature Methods 3(2), S. 141–147

BPI (2007): Pharma-Daten 2007. Berlin

Bracken, M. B. (2005): Genomic Epidemiology of Complex Disease: The Need for an Electronic Evidence-based Approach to Research Synthesis. In: American Journal of Epidemiology 162(4), S. 297–301

Bradbury, E. J., McMahon, S. B. (2006): Spinal cord repair strategies: why do they work? In: Nat Rev Neurosci 7(8), S. 644–653

Brand, A., Brand, H. (2006): Genetik in Gesundheitsforschung und PublicHealth. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 49(10), S. 963–973

Brand, H., Brand, A. (2007): Public Health Genomics. Die Integration genombasierten Wissens in die Public-Health-Forschung, Politik und Gesundheitsversorgung. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50(2), S. 135–144

Braun, A., Boden, M., Zappacosta, M. (2003): Healthcare Technologies Roadmapping: the Effective Delivery of Healthcare in the Context of an Ageing Society (HCTRM). Sevilla

Brazma, A., Hingamp, P., Quackenbush, J., Sherlock, G., Spellman, P., Stoeckert, C., Aach, J., Ansorge, W., Ball, C. A., Causton, H. C., Gaasterland, T., Glenisson, P., Holstege, F. C. P., Kim, I. F., Markowitz, V., Matese, J. C., Parkinson, H., Robinson, A., Sarkans, U., Schulze-Kremer, S., Stewart, J., Taylor, R., Vilo, J., Vingron, M. (2001): Minimum information about a microarray experiment (MIAME) – toward standards for microarray data. In: Nature Genetics 29(4), S. 365–371

Breitkreutz, J., Boos, J. (2007): Paediatric and geriatric drug delivery. In: Expert Opinion on Drug Delivery 4(1), S. 37–45

Brenner, S.E. (2007): Common sense for our genomes. In: Nature 449(7164), S. 783–784

Bretzel, R. G., Eckhard, M., Jahr, H., Brendel, M. D. (2006): Islet transplantation, stem cell transfer and regenerative therapy in diabetes mellitus [Inselzelltransplantation, Stammzelltherapie und regenerative Therapie bei Diabetes mellitus]. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 131(16), S. 903–906

Brunstein, C. G., Wagner, J. E. (2006): Umbilical cord blood transplantation and banking. In: Annual Review of Medicine 57, S. 403–417

Buhk, H., Lotz-Rambaldi, W. (2001): Compliance und Patientenschulung bei Diabetes Mellitus Typ 2. In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 44(1), S. 5–13

Bührlen, B. (2003): Verbesserung der Arzneimittelversorgung durch Steigerung der Compliance. Karlsruhe

Bundesärztekammer (1999): Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB = Cord Blood). In: Deutsches Ärzteblatt 96(19), S. A-1297–A-1304

Bundesregierung (2005): Lebenslagen in Deutschland – Zweiter Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung. Bundestagsdrucksache 15/5015, Berlin

Bürger, J. (2004): Biochips – Werkzeuge der Medizin im 21. Jahrhundert. In: Versicherungsmedizin 58(1), S. 9–13

Burke, W., Press, N. (2006): Genetics as a tool to improve cancer outcomes: Ethics and policy. In: Nature Reviews Cancer 6(6), S. 476–482

Byrne, J., Pedersen, D., Clepper, L., Nelson, M., Sanger, W., Gokhale, S., Wolf, D., Mitalipov, S. (2007): Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. In: Nature 450(7169), S. 497–502

Calsbeek, H., Morren, M., Bensing, J., Rijken, M. (2007): Knowledge and attitudes towards genetic testing: A two year follow-up study in patients with asthma, diabetes mellitus and cardiovascular disease. In: Journal of Genetic Counseling 16(4), S. 493–504

Calvo, K. R., Liotta, L. A., Petricoin, E. F. (2005): Clinical proteomics: From biomarker discovery and cell signaling profiles to individualized personal therapy. In: Bioscience Reports 25(1–2), S. 107–125

Campbell, G. R., Campbell, J. H. (2007): Development of tissue engineered vascular grafts. In: Current Pharmaceutical Biotechnology 8(1), S. 43–50

Capgemini Deutschland GmbH (2007): Regenerationstechnologien für Medizin und Biologie – Beiträge für ein strategisches Förderkonzept. Stuttgart

Chanock, S. J., Manolio, T., Boehnke, M., Boerwinkle, E., Hunter, D.J., Thomas, G., Hirschhorn, J. N., Abecasis, G. R., Altshuler, D., Bailey-Wilson, J. E., Brooks, L. D., Cardon, L. R., Daly, M., Donnelly, P., Fraumeni, J., Freimer, N. B., Gerhard, D. S., Gunter, C., Guttmacher, A. E., Guyer, M. S., Harris, E. L., Hoh, J., Hoover, R., Kong, C. A., Merikangas, K R., Morton, C. C., Palmer, L. J., Phimister, E. G., Rice, J. P., Roberts, J., Rotimi, C., Tucker, M. A., Vogan, K. J., Wacholder, S., Wijsman, E. M., Winn, D. M., Collins, F. S. (2007): Replicating genotype-phenotype associations. In: Nature 447(7145), S. 655–660

Chaplin, S. (2005): Type 2 Diabetes prevention and management. ILSI Europe Concise Monograph Series. Brussels

Check Hayden, E. (2008): Meet Exhibit I. In: Nature 451, S. 763–765

Check, E. (2007a): Celebrity genomes alarm researchers. In: Nature 447(7143), S. 358

Check, E. (2007b): Faster still and faster. In: Nature 448, S. 10–11

Chen, Y., He, Z. X., Liu, A., Wang, K., Mao, W. W., Chu, J. X., Lu, Y., Fang, Z. F., Shi, Y. T., Yang, Q. Z., Chen, D. Y., Wang, M. K., Li, J. S., Huang, S. L., Kong, X. Y., Shi, Y. Z., Wang, Z. Q., Xia, J. H., Long, Z. G., Xue, Z. G., Ding, W. X., Sheng, H. Z. (2003): Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. In: Cell Research 13(4), S. 251–263

Cheng, M. M.-C., Cuda, G., Bunimovich, Y. L., Gaspari, M., Heath, J. R., Hill, H. D., Mirkin, C. A., Nijdam, A. J., Terracciano, R., Thundat, T., Ferrari, M. (2006): Nanotechnologies for biomolecular detection and medical diagnostics. In: Current Opinion in Chemical Biology 10(1), S. 11–19

Cherry, S. R. (2006): Multimodality In Vivo Imaging Systems: Twice the Power or Double the Trouble? In: Annual Review of Biomedical Engineering 8(1), S. 35–62

Chiasson, J. L. (2007): Prevention of Type 2 diabetes: fact or fiction? In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 8(18), S. 3147–3158

Choi, S.-H., Chen, C. H., Merki, E., Shaw, P. X., Tsimikas, S. (2007): Emerging approaches for imaging vulnerable plaques in patients. In: Current Opinion in Biotechnology 18(1), S. 73–82

Christensen, K., Murray, J. C. (2007): What Genome-wide Association Studies Can Do for Medicine. In: The New England Journal of Medicine 356(11), S. 1094–1097

Chung, Y., Klimanskaya, I., Becker, S., Marh, J., Lu, S. J., Johnson, J., Meisner, L., Lanza, R. (2006): Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres. In: Nature 439(7073), S. 216–219

Church, G. M. (2005): The Personal Genome Project. Molecular Systems Biology, www.molecularsystemsbiology.com, msb4100040-E1

Church, G. M. (2006): Das Projekt persönliches Genom. In: Spektrum der Wissenschaft(Juni), S. 30–39

Cibelli, J. B., Kiessling, A. A., Cunniff, K., Richards, C., Lanza, R. P., West, M. D. (2001): Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development. In: e-biomed 2, S. 25–31

Clayton, T. A., Lindon, J. C., Cloarec, O., Antti, H., Charuel, C., Hanton, G., Provost, J. P., Net, J. L. L., Baker, D., Walley, R. J., Everett, J. R., Nicholson, J. K. (2006): Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. In: Nature 440(7087), S. 1073–1077

Cohen, J. (2007a): DNA Duplications and Deletions Help Determine Health. In: Science 317, S. 1315–1317

Cohen, J. (2007b): Venter's Genome Sheds New Light on Human Variation. In: Science 317, S. 1311

Collins, C. D., Purohit, S., Podolsky, R. H., Zhao, H. S., Schatz, D., Eckenrode, S. E., Yang, P., Hopkins, D., Muir, A., Hoffman, M., McIndoe, R. A., Rewers, M., She, J. X. (2006): The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine. In: Vascular Pharmacology 45(5), S. 258–267

Colquitt, J. L., Green, C., Sidhu, M. K., Hartwell, D., Waugh, N. (2004): Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. In: Health Technology Assessment 8(43), S. iii–95

Corella, D., Ordovas, J. M. (2005): Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: interaction with dietary factors. In: Annual Review of Nutrition 25, S. 341–390

Corthésy-Theulaz, I., Den Dunnen, J. T., Ferré, P., Geurts, J. M. W., ller, M., Van Belzen, N., van Ommen, B. (2005): Nutrigenomics: The impact of biomics technology on nutrition research. In: Annals of Nutrition and Metabolism 49(6), S. 355–365

Cowan, C. A., Atienza, J., Melton, D. A., Eggan, K. (2005): Nuclear Reprogramming of Somatic Cells After Fusion with Human Embryonic Stem Cells. In: Science 309(5739), S. 1369–1373

Cram, D. S., Song, B., Trounson, A. O. (2007): Genotyping of Rhesus SCNT pluripotent stem cell lines. In: Nature 450(7169), S. E12–E14

Dalton, W. S., Friend, S. H. (2006): Cancer Biomarkers – An Invitation to the Table. In: Science 312(5777), S. 1165–1168

Damm, R. (2007): Gendiagnostik als Gesetzgebungsprojekt. Regelungsinitiativen und Regelungsschwerpunkte. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50(2), S. 145–156

Damm, R., König, S. (2008): Rechtliche Regulierung prädiktiver Gesundheitsinformationen und genetischer Exzeptionalismus. In: MedR Medizinrecht 26(2), S. 62–70

Danzer, E., Holzgreve, W., Troeger, C., Kostka, U., Steimann, S., Bitzer, J., Gratwohl, A., Tichelli, A., Seelmann, K., Surbek, D. V. (2003): Attitudes of Swiss mothers toward unrelated umbilical cord blood banking 6 months after donation. In: Transfusion 43(5), S. 604–608

de Groot, R., Loeffler, J., Sutter, U. (2006): Roadmap report concerning the use of nanomaterials in the medical & health sector. Nanomaterial roadmap 2015. Karlsruhe

De Leon, J., Susce, M. T., Murray-Carmichael, E. (2006): The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. In: Molecular Diagnosis and Therapy 10(3), S. 135–151

Dettmer, K., Aronov, P. A., Hammock, B.D. (2007): Mass spectrometry-based metabolomics. In: Mass Spectrometry Reviews 26(1), S. 51–78

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (2001): Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus. In: Diabetes und Stoffwechsel 10, S. 3

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (2006): Gesundheits-Paß Diabetes. http://www.diabetikerbund-hamburg.de/informationen/tipps_broschuere_gesundheitspass_diabetes.htm; abgerufen am 15.12.2008

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2001): Empfehlungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Forschung mit menschlichen Stammzellen 3. Mai 2001. Bonn

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2006): Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven. Bonn

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2007): Leitlinien zur Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik. In: Medizinische Genetik 19(2), S. 265–277

Deverka, P. A., Doksum, T., Carlson, R. J. (2007): Integrating molecular medicine into the US health-care system: Opportunities, barriers, and policy challenges. In: Clinical Pharmacology and Therapeutics 82(4), S. 427–434

Dhallan, R., Guo, X., Emche, S., Damewood, M., Bayliss, P., Cronin, M., Barry, J., Betz, J., Franz, K., Gold, K., Vallecillo, B., Varney, J. (2007): A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. In: The Lancet 369(9560), S. 474–481

Dhamoon, A. S., Kohn, E. C., Azad, N. S. (2007): The ongoing evolution of proteomics in malignancy. In: Drug Discovery Today 12(17–18), S. 700–708

Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena, R., Voight, B. F., Lyssenko, V., Burtt, N. P., de Bakker, P. I. W., Chen, H., Roix, J. J., Kathiresan, S., Hirschhorn, J. N., Daly, M. J., Hughes, T. E., Groop, L., Altshuler, D., Almgren, P., Florez, J. C., Meyer, J., Ardlie, K., Bengtsson Bostrom, K., Isomaa, B., Lettre, G., Lindblad, U., Lyon, H. N., Melander, O., Newton-Cheh, C., Nilsson, P., Orho-Melander, M., Rastam, L., Speliotes, E. K., Taskinen, M. R., Tuomi, T., Guiducci, C., Berglund, A., Carlson, J., Gianniny, L., Hackett, R., Hall, L., Holmkvist, J., Laurila, E., Sjogren, M., Sterner, M., Surti, A., Svensson, M., Svensson, M., Tewhey, R., Blumenstiel, B., Parkin, M., DeFelice, M., Barry, R., Brodeur, W., Camarata, J., Chia, N., Fava, M., Gibbons, J., Handsaker, B., Healy, C., Nguyen, K., Gates, C., Sougnez, C., Gage, D., Nizzari, M., Gabriel, S. B., Chirn, G. W., Ma, Q., Parikh, H., Richardson, D., Ricke, D., Purcell, S. (2007): Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels. In: Science 316(5829), S. 1331–1336

Diabetes Prevention Program Research Group (2003): Within-trial cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for the primary prevention of type 2 diabetes. In: Diabetes Care 26(9), S. 2518–2523

Diamond, J. (2003): The double puzzle of diabetes. In: Nature 423(6940), S. 599–602

Dierks, M.-L., Seidel, G., Horch, K., Schwartz, F. W. (2006): Bürger- und Patientenorientierung im Gesundheitswesen. Heft 32. Reihe „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“. Berlin

Dietz, A. B., Padley, D. J., Gastineau, D. A. (2007): Infrastructure development for human cell therapy translation. In: Clinical Pharmacology and Therapeutics 82(3), S. 320–324

DIfE (2003): Schützt ein körpereigenes Protein vor Diabetes? Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung (DIfE) untersucht die Rolle von Adiponectin. http://www.berlinews.de/archiv-2003/1063.shtml; abgerufen am 15.12.2008

Dorn, S. (2007): Die Idee wird sich durchsetzen. In: Laborjournal 2007(7–8), S. 38–41

DRST (2007): Jahresbericht 2006 – Öffentlicher Teil. http://www.drst.de/download/ jb2006.pdf

Eckert, S. L., Katzen, H., Roberts, J. S., Barber, M., Ravdin, L. D., Relkin, N. R., Whitehouse, P. J., Green, R. C. (2006): Recall of disclosed apolipoprotein E genotype and lifetime risk estimate for Alzheimer's disease: The REVEAL study. In: Genetics in Medicine 8(12), S. 746–751

Editorial (2007): Targeting high-risk populations in the fight against diabetes. In: The Lancet 369(9563), S. 716

Editorial (2008): Ready or not. In: Nature 452(7188), S. 666

EGE (2004): Ethical Aspects of Umbilical Cord Blood Banking. Opinion No 19 of the European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. Brussels

Egli, D., Rosains, J., Birkhoff, G., Eggan, K. (2007): Developmental reprogramming after chromosome transfer into mitotic mouse zygotes. In: Nature 447(7145), S. 679–685

Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M., Evans, W. E. (2006): Pharmacogenomics and individualized drug therapy. In: Annual Review of Medicine 57(1), S. 119–137

Eichler, E. E., Nickerson, D. A., Altshuler, D., Bowcock, A. M., Brooks, L. D., Carter, N. P., Church, D. M., Felsenfeld, A., Guyer, M., Lee, C., Lupski, J. R., Mullikin, J. C., Pritchard, J. K., Sebat, J., Sherry, S. T., Smith, D., Valle, D., Waterston, R. H. (2007): Completing the map of human genetic variation. In: Nature 447(7141), S. 161–165

Eisenberg, R. S. (2002): Will pharmacogenomics alter the role of patents in drug development? In: Pharmacogenomics 3(5), S. 571–574

EK (Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“) (2002a): Schlussbericht der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“. Berlin

EK (Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“) (2002b): Stammzellforschung und die Debatte des Deutschen Bundestages zum Import von menschlichen embryonalen Stammzellen. Berlin

Emmrich, F. (2007): Ist die Blutkrebstherapie mit Nabelschnurblut sinnvoll? – Pro. In: Transkript 13(1–2), S. 32

etc group (2008): Direct-to-Consumer DNA Testing and the Myth of Personalized Medicine: Spit Kits, SNP Chips and Human Genomics. Special Report on Human Genomics, Part I. www.etcgroup.org

European Commission (2007): Advanced Therapies: Tissue Engineering, Cell Therapy and Gene Therapy. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/index. htm; abgerufen am 15.12.2008

European Science Foundation, European Medical Research Council (2005): Nanomedicine – An ESF – European Medical Research Councils (EMRC) Forward Look report. Strasbourg

European Technology Platform „Food for Life“ (2006): Stakeholders' Proposal for a Strategic Research Agenda 2006–2020. Brussels

European Technology Platform for Advanced Engineering Materials and Technologies (2006): EuMat Materials for Life Cycle – Roadmap of the European Technology Platform for Advanced Engineering Materials and Technologies. Brussels

European Technology Platform on Nanomedicine (2005): Nanotechnology for Health, Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for NanoMedicine. Luxembourg

European Technology Platform Photonics21 (2006): Towards a Bright Future for Europe. Düsseldorf

Fahy, G. M., Wowk, B., Wu, J. (2006): Cryopreservation of complex systems: The missing link in the regenerative medicine supply chain. In: Rejuvenation Research 9(2), S. 279–291

Fallböhmer, E. (2006): Umsetzung der Integrierten Versorgung am Beispiel des Disease-Management-Programms Diadem. Dissertation Medizinische Klinik Innenstadt, München

Farkas, R., Becks, T. (2005): Zur Situation der Medizintechnik in Deutschland im internationalen Vergleich. Aachen, Frankfurt

Farkas, R., Monfeld, C., Schmitz-Rode, T., Appelbe, V., Schelhaas, U., Steinbusch, U., Floren, M. G., Bremus-Köbberling, E., Gillner, A., Klockenbring, T., Barth, S., von Zahn, J., Gothe, H., Schiffhorst, G., Reuck, V., Häussler, B. (2004): Nanotechnologie pro Gesundheit: Chancen und Risiken. Aachen

FDA (2007): Draft Guidance for Industry, Clinical Laboratories, and FDA Staff: In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays. Rockville

Fernandez, C. V., Gordon, K., Van Den Hof, M., Taweel, S., Baylis, F. (2003): Knowledge and attitudes of pregnant women with regard to collection, testing and banking of cord blood stem cells. In: Canadian Medical Association Journal 168(6), S. 695–698

Feuerstein, G., Kollek, R., Uhlemann, T. (2002): Gentechnik und Krankenversicherung: Neue Leistungsangebote im Gesundheitssystem. Baden-Baden

Feuk, L., Carson, A. R., Scherer, S. W. (2006): Structural variation in the human genome. In: Nature Reviews Genetics 7(2), S. 85–97

Fierz, W. (2004): Challenge of personalized health care: To what extent is medicine already individualized and what are the future trends? In: Medical Science Monitor 10(5), S. RA111–RA123

Finnish Diabetes Association (2006): DEHKO Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes in Finland 2000–2010. http://www.diabetes.fi; abgerufen am 15.12.2008

Foresight Healthcare Panel (2000): Health Care 2020. London

Fox, J. L. (2007a): Despite glacial progress, US government signals support for personalized medicine. In: Nature Biotechnology 25(5), S. 489–490

Fox, J. L. (2007b): Uncertainty surrounds cancer vaccine review at FDA. In: Nature Biotechnology 25(8), S. 827–828

Francke, R., Hart, D. (2001): Bürgerbeteiligung im Gesundheitswesen. Gesundheitsrecht und Gesundheitswissenschaften. Baden-Baden

Franz, M. J., Bantle, J., Beebe, C. A., Brunzell, J. D., Chiasson, J. L., Garg, A., Holzmeister, L. A., Hoogwerf, B., Mayer-Davis, E., Mooradian, A., Purnell, J. Q., Wheeler, M. (2002): American Diabetes Association Position Statement: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. In: Journal of the American Dietetic Association 102(1), S. 109–118

Frayling, T. M. (2007): Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. In: Nature Reviews Genetics 8(9), S. 657–662

Freckmann, G. (2006): Stand und Technik des Closed Loop künstlichen Pankreas. 41. Jahrestagung Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Leipzig

French, A. J., Adams, C. A., Anderson, L. S., Kitchen, J. R., Hughes, M. R., Wood, S. H. (2008): Development of Human Cloned Blastocysts Following Somatic Cell Nuclear Transfer with Adult Fibroblasts. In: Stem Cells 26(2), S. 485–493

Freund, C. L., Clayton, E. W., Wilfond, B. S. (2004): Natural settings trials – Improving the introduction of clinical genetic tests. In: Journal of Law, Medicine and Ethics 32(1), S. 106–110

Friedewald, M., Da Costa, O. (2004): Science and Technology Roadmapping: Ambient Intelligence in Everyday Life (Aml@Life). Summary Report. JRC/IPTS-ESTO Study. Karlsruhe/Seville

Friedlander, M. R., Chen, W., Adamidi, C., Maaskola, J., Einspanier, R., Knespel, S., Rajewsky, N. (2008): Discovering microRNAs from deep sequencing data using miRDeep. In: Nat Biotech 26(4), S. 407–415

Frosch, D. L., Mello, P., Lerman, C. (2005): Behavioral consequences of testing for obesity risk. In: Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 14(6), S. 1485–1489

Frost & Sullivan (2005): European Markets for Key Medical Imaging Modalities. Report #B544-50. London

Furuta, A., Jankowski, R. J., Pruchnic, R., Yoshimura, N., Chancellor, M. B. (2007): The potential of muscle-derived stem cells for stress urinary incontinence. In: Expert Opinion on Biological Therapy 7(10), S. 1483–1486

Gable, D., Sanderson, S. C., Humphries, S. E. (2007): Genotypes, obesity and type 2 diabetes – Can genetic information motivate weight loss? A review. In: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 45(3), S. 301–308

Gaikwad, R., Sketris, I., Shepherd, M., Duffy, J. (2007): Evaluation of accuracy of drug interaction alerts triggered by two electronic medical record systems in primary healthcare. In: Health Informatics Journal 13(3), S. 163–177

Gaisser, S., Hüsing, B., Schiel, B. (2006): Gendiagnostik. Dokumentation der interdisziplinären Fortbildungsveranstaltungen für Lehrerinnen und Lehrer. http://www.bio-pro.de/imperia/md/content/biopro/veranstaltungen/dokumentation_lehrerfortbildung_2006.pdf; abgerufen am 15.12.2008

García-Lizana, F., Sarría-Santamera, A. (2007): New technologies for chronic disease management and control: a systematic review. In: Journal of telemedicine and telecare 13(2), S. 62–68

Gavin, J. R., Alberti, K. G. M. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Drash, A., Gabbe, S. G., Genuth, S., Harris, M. I., Kahn, R., Keen, H., Knowler, W. C., Lebovitz, H., Maclaren, N. K., Palmer, J. P., Raskin, P., Rizza, R. A., Stern, M. P. (2003): Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Diabetes Care 26(SUPPL. 1), S. S5–S20

Geho, D. H., Jones, C. D., Petricoin, E. F., Liotta, L. A. (2006): Nanoparticles: potential biomarker harvesters. In: Current Opinion in Chemical Biology 10(1), S. 56–61

Gericke, G., Grüßer, M., Haupt, E., Köbberling, J., Richter, B., Schone, E., Schwantes, U. (2006): Leitlinien-Clearing-Bericht „Diabetes mellitus Typ 2“. http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/diabetes/00diabetes/view; abgerufen am 15.12.2008

Germani, A., Di Rocco, G., Limana, F., Martelli, F., Capogrossi, M. C. (2007): Molecular mechanisms of cardiomyocyte regeneration and therapeutic outlook. In: Trends in Molecular Medicine 13(3), S. 125–133

Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V. (GDV) (2004): Freiwillige Selbstverpflichtungserklärung der Mitgliedsunternehmen des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft e. V. (GDV). http://www.gdv.de/Downloads/ Themen/freiselbst11.doc; abgerufen am 15.12.2008

Gesundheitsforschungsrat des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (2007): Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm de Bundesregierung. Bonn/Berlin

Gewin, V. (2007a): Crunch time for multiple-gene tests. In: Nature 445, S. 354

Gewin, V. (2007b): Missing the mark. In: Nature 449, S. 770–771

Giesecke, J., Müters, S. (2006): Strukturelle und verhaltensbezogene Faktoren gesundheitlicher Ungleichheit: Methodische Überlegungen zur Ermittlung der Erklärungsanteile. In: Richter, M., Hurrelmann, K. (Hg.): Gesundheitliche Ungleichheit. Grundlagen, Probleme, Perspektiven. Wiesbaden, S. 339–352

Gilboa, E. (2007): DC-based cancer vaccines. In: Journal of Clinical Investigation 117(5), S. 1195–1203

Ginsburg, G. S., Donahue, M. P., Newby, L. K. (2005): Prospects for personalized cardiovascular medicine: The impact of genomics. In: Journal of the American College of Cardiology 46(9), S. 1615–1627

Girke, M. (2007): Patient-Arzt-Beziehung. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50(9), S. 1128–1132

Glorikian, H. (2006): BioMarket Trends. In: Genetic Engineering News 26(12), S. 5

Goldman, D. P., Cutler, D. M., Shang, B., Joyce, G. F. (2005): The Value of Elderly Disease Prevention. In: Forum for Health Economics & Policy, Forum: Biomedical Research and the Economy, Article 1, http://www.bepress.com/fhep/biomedical_research/1; abgerufen am 15.12.2008

Gollmer, A., Haas, S., Kopp, K., Lehner, M., Pichlbauer, E., Schnabl, E., Unger, T. (2005): Diabetes mellitus als gesundheitspolitische Herausforderung. Bestandsaufnahme und Analyse von Maßnahmen in Österreich und Europa. Wien

Green, R. M. (2007): Can we develop ethically universal embryonic stem-cell lines? In: Nature Reviews Genetics 8, S. 480–485

Gresham, D., Dunham, M. J., Botstein, D. (2008): Comparing whole genomes using DNA microarrays. In: Nature Reviews Genetics 9(4), S. 291–302

Griffin, J. L. (2006): The Cinderella story of metabolic profiling: Does metabolomics get to go to the functional genomics ball? In: Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B Biological Sciences 361(1465), S. 147–161

Gross, S., Piwnica-Worms, D. (2006): Molecular imaging strategies for drug discovery and development. In: Current Opinion in Chemical Biology 10(4), S. 334–342

Gurtner, G. C., Callaghan, M. J., Longaker, M. T. (2007): Progress and Potential for Regenerative Medicine. In: Annual Review of Medicine 58(1), S. 299–312

Haddow, J. E., Palomaki, G. E. (2004): ACCE: a model process for evaluating data on emerging genetic tests. In: Khoury, M. J., Little, J., Burke, W. (Hg.): Human Genome Epidemiology. A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease. Oxford/New York, S. 217–233

Haga, S. B. (2006): Genomics-based labeling and attribution: A case for integrating social sciences into personalized medicine research. In: Personalized Medicine 3(3), S. 317–323

Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2000): The hallmarks of cancer. In: Cell 100(1), S. 57–70

Hanash, S. M., Bobek, M. P., Rickman, D. S., Williams, T., Rouillard, J. M., Kuick, R., Puravs, E. (2002): Integrating cancer genomics and proteomics in the post-genome era. In: Proteomics 2(1), S. 69–75

Hanefeld, M. (2006): Das metabolische Syndrom. In: Kompendium Diabetes 1, S. 14–17

Hanefeld, M., Kohler, C. (2004): Screening, prevention and early therapy of type 2 diabetics [Screening, Prävention und frühe Therapie des Typ 2 Diabetikers]. In: MMW-Fortschritte der Medizin 146(35–36), S. 28–31

Harris, D. T., Badowski, M., Ahmad, N., Gaballa, M. A. (2007): The potential of cord blood stem cells for use in regenerative medicine. In: Expert Opinion on Biological Therapy 7(9), S. 1311–1322

Harris, T. D., Buzby, P. R., Babcock, H., Beer, E., Bowers, J., Braslavsky, I., Causey, M., Colonell, J., DiMeo, J., Efcavitch, J.W., Giladi, E., Gill, J., Healy, J., Jarosz, M., Lapen, D., Moulton, K., Quake, S. R., Steinmann, K., Thayer, E., Tyurina, A., Ward, R., Weiss, H., Xie, Z. (2008): Single-Molecule DNA Sequencing of a Viral Genome. In: Science 320(5872), S. 106–109

Harzstark, A. L., Small, E. J. (2007): Immunotherapy for prostate cancer using antigen-loaded antigen-presenting cells: APC8015 („Provenge“). In: Expert Opinion on Biological Therapy 7(8), S. 1275–1280

Hauner, H., Köster, I., Von Ferber, L. (2003): Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998–2001 [Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998–2001: Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen]. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 128(50), S. 2632–2637

Hauptman, A., Sharan, Y. (2005): Envisioned Developments in Nanobiotechnology. Expert Survey. Tel-Aviv

HCG (2002): Inside Information: Balancing interests in the use of personal genetic data. Without Place

Heinemann, T., Hoppe, C., Listl, S., Spickhoff, A., Elger, C. E. (2007): Incidental findings in neuroimaging – Ethical problems and solutions. In: Deutsches Ärzteblatt 104(27), S. A 1982–A 1987

Heinemann, T., Kersten, J. (2007): Stammzellforschung. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte. Ethik in den Biowissenschaften – Sachstandsberichte des DRZE, Band 4. Freiburg/München

Hemminki, K., Lorenzo Bermejo, J., Forsti, A. (2006): The balance between heritable and environmental aetiology of human disease. In: Nature Reviews Genetics 7(12), S. 958–965

Henn, W., Schindelhauer-Deutscher, H. (2007): Kommunikation genetischer Risiken aus der Sicht der humangenetischen Beratung: Erfordernisse und Probleme. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50(2), S. 174–180

Hense, H. W., Schulte, H., Löwel, H., Assmann, G., Keil, U. (2003): Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – Results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. In: European Heart Journal 24(10), S. 937–945

Hieu, L. C., Zlatov, N., Vander Sloten, J., Bohez, E., Khanh, L., Binh, P. H., Oris, P., Toshev, Y. (2005): Medical rapid prototyping applications and methods. In: Assembly Automation 25(4), S. 284–292

Hindorff, L. A., Junkins, H. A., Mehta, J. P., Manolio, T. A. (2008): A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. http://www.genome.gov/26525384; abgerufen am 15.12.2008

Hofmann, T. (2006): Einfluss der therapeutischen Beziehung auf Lebensqualität und Blutzukkerkontrolle bei Diabetes mellitus. http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/hofmann-tobias-thomas-martin-2003-03-17/PDF/Hofmann.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Hoheisel, J. D. (2006): Microarray technology: beyond transcript profiling and genotype analysis. In: Nature Reviews Genetics 7(3), S. 200–210

Hollmann, W. (2005): Präventivmedizin und körperliche Aktivität – eine Leidensgeschichte. In: Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 56(4), S. 89

Hood, L., Lin, B., Heath, J. R., Phelps, M. E. (2004): Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. In: Science 306(5696), S. 640–643

Hopkins, M. M., Ibarreta, D., Gaisser, S., Enzing, C. M., Ryan, J., Martin, P. A., Lewis, G., Detmar, S., Van Den Akker-van Marle, M. E., Hedgecoe, A. M., Nightingale, P., Dreiling, M., Hartig, K. J., Vullings, W., Forde, T. (2006): Putting pharmacogenetics into practice. In: Nature Biotechnology 24(4), S. 403–410

Horch, K., Wirz, J. (2005): Nutzung von Gesundheitsinformationen. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 48(11), S. 1250–1255

Hovorka, R. (2006): Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. In: Diabetic Medicine 23(1), S. 1–12

Hubbard, R. (1993): Predictive genetics and the construction of the healthy ill. In: Suffolk University law review 27(4), S. 1209–1224

Hughes, B. (2007): Novel risk-sharing scheme puts the spotlight on biomarkers. In: Nature Reviews Drug Discovery 6(12), S. 945

Hüls, C. (2007): Wann kommt die Protein-Revolution auf dem Chip? Marktsituation und Entwicklung von Protein-Biochips. In: Going Public „Biotechnologie 2007“, S. 42–43

Hunter, A. J. (2008): The innovative medicines initiative: a pre-competitive initiative to enhance the biomedical science base of Europe to expedite the development of new medicines for patients. In: Drug Discovery Today 13(9–10), S. 371–373

Hunter, D. J., Khoury, M. J., Drazen, J. M. (2008): Letting the Genome out of the Bottle – Will We Get Our Wish? In: The New England Journal of Medicine 358(2), S. 105–107

Hüsing, B., Bierhals, R., Bührlen, B., Friedewald, M., Kimpeler, S., Menrad, K., Wengel, J., Zimmer, R., Zoche, P. (2002): Technikakzeptanz und Nachfragemuster als Standortvorteil. Karlsruhe

Hüsing, B., Bührlen, B., Gaisser, S. (2003a): Human Tissue Engineered Products – Today's Markets and Future Prospects. Final Report for Work Package 1: Analysis of the actual market situation – Mapping of industry and products. Karlsruhe

Hüsing, B., Bührlen, B., Nusser, M. (2004): Tissue-engineered products: Potential future socio-economic impacts of a new European regulatory framework. Unpublished report for IPTS. Karlsruhe

Hüsing, B., Engels, E.-M., Frietsch, R., Gaisser, S., Menrad, K., Rubin, B., Schubert, L., Schweizer, R., Zimmer, R. (2003b): Menschliche Stammzellen. TA44/2003, Bern

Hüsing, B., Engels, E.-M., Gaisser, S., Zimmer, R. (2001): Zelluläre Xenotransplantation. TA 39/2001, Bern

Hüsing, B., Jäncke, L., Tag, B. (2006): Impact Assessment of Neuroimaging. Zürich

Hwang, W. S., Roh, S. I., Lee, B. C., Kang, S. K., Kwon, D. K., Kim, S., Kim, S. J., Park, S. W., Kwon, H. S., Lee, C. K., Lee, J. B., Kim, J. M., Ahn, C., Paek, S. H., Chang, S. S., Koo, J. J., Yoon, H. S., Hwang, J. H., Hwang, Y. Y., Park, Y. S., Oh, S. K., Kim, H. S., Park, J. H., Moon, S. Y., Schatten, G. (2005): Developmental Biology: Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. In: Science 308(5729), S. 1777–1783

Hwang, W. S., Ryu, Y. J., Park, J. H., Park, E. S., Lee, E. G., Koo, J. M., Jeon, H. Y., Lee, B. C., Kang, S. K., Kim, S. J., Ahn, C., Hwang, J. H., Park, K. Y., Cibelli, J. B., Moon, S. Y. (2004): Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst. In: Science 303(5664), S. 1669–1674

IBM Business Consulting Services (2004): Personalized healthcare 2010. Are you ready for information-based medicine? Executive brief. without location

Illes, J., Raffin, T. A., Huang, L., Goldstein, R. A., Atlas, S. W., Rosen, A. C., Swan, G. (2004): Ethical consideration of incidental findings on adult brain MRI in research. In: Neurology 62(6), S. 888–890

Illmensee, K., Levanduski, M., Zavos, P.M. (2006): Evaluation of the embryonic preimplantation potential of human adult somatic cells via an embryo interspecies bioassay using bovine oocytes. In: Fertility and Sterility 85(SUPPL. 1), S. 1248–1260

Jaana, M., Paré, G. (2007): Home telemonitoring of patients with diabetes: A systematic assessment of observed effects. In: Journal of Evaluation in Clinical Practice 13(2), S. 242–253

Jacobs, V. R., Niemeyer, M., Gottschalk, N., Schneider, K. T. M., Kiechle, M. (2005): Private umbilical cord blood banking does not reduce the number of samples for scientific stem cell research. In: Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 209(6), S. 223–227

Jain, K. K. (2006): Personalized Medicine. Basel

Jirtle, R. L., Skinner, M. K. (2007): Environmental epigenomics and disease susceptibility. In: Nature Reviews Genetics 8(4), S. 253–262

Jones, A. R., Miller, M., Aebersold, R., Apweiler, R., Ball, C. A., Brazma, A., DeGreef, J., Hardy, N., Hermjakob, H., Hubbard, S. J., Hussey, P., Igra, M., Jenkins, H., Julian, R. K., Laursen, K., Oliver, S. G., Paton, N. W., Sansone, S. A., Sarkans, U., Stoeckert, C. J., Taylor, C. F., Whetzel, P. L., White, J. A., Spellman, P., Pizarro, A. (2007): The Functional Genomics Experiment model (FuGE): an extensible framework for standards in functional genomics. In: Nat Biotech 25(10), S. 1127–1133

Jones, D. (2007): Steps on the road to personalized medicine. In: Nature Reviews Drug Discovery 6(10), S. 770–771

Jones, O. A. H., Maguire, M. L., Griffin, J. L. (2008): Environmental pollution and diabetes: a neglected association. In: The Lancet 371, S. 287–288

Joos, T. O., Berger, H. (2006): The long and difficult road to the diagnostic market: protein microarrays. In: Drug Discovery Today 11(21–22), S. 959–961

Joost, H.-G. (2005): Genotyp-basierte Ernährungsempfehlungen – Noch im experimentellen Stadium. In: Deutsches Ärzteblatt 39(102), S. A 2608–A 2610

Joost, H.-G. (2006): Individualisierte Präventions- und Behandlungsstrategien des Typ-2-Diabetes: Stand und Perspektiven. In: Förstl, Neumayer, Wolf (Hg.): Patientenorientierte Therapieprinzipien: Ist individualisierte Medizin vorstellbar? Stuttgart, S. 64–75

Joost, H.-G. (2007): Prevention of complex diseases by genotype-based nutrition: realistic concept or fiction? In: Journal of Molecular Medicine 85(2), S. 103–105

Jordan, B. R. (2007): DNA microarrays in the clinic: How soon, how extensively? In: BioEssays 29(7), S. 699–705

Jorgensen, J. T. (2008): From blockbuster medicine to personalized medicine. In: Personalized Medicine 5(1), S. 55–63

Joyce, T., Pintzas, A. (2007): Microarray analysis to reveal genes involved in colon carcinogenesis. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 8(7), S. 895–900

Kaddurah-Daouk, R., Kristal, B. S., Weinshilboum, R. M. (2008): Metabolomics: A Global Biochemical Approach to Drug Response and Disease. In: Annual Review of Pharmacology and Toxicology 48(1), S. 653–683

Kaiser, J. (2007): Breakthrough of the year: It's All About Me. In: Science 318(5858), S. 1843

Kaput, J., Dawson, K. (2007): Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: A case for dimensionality reduction? In: Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 622(1–2), S. 19–32

Katsanis, S. H., Javitt, G., Hudson, K. (2008): Public Health: A Case Study of Personalized Medicine. In: Science 320(5872), S. 53–54

Katz-Benichou, G. (2007): Umbilical cord blood banking: Economic and therapeutic challenges. In: International Journal of Healthcare Technology and Management 8(5), S. 464–477

Keeling, P. (2005): The Need for a New Molecular Diagnostics Business Model to Fit the Needs of Personalized Medicine. http://www.healthtech.com/wpapers/Keeling%20white%20paper.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Kemmer, F. W. (2006): Diabetes, Sport und Bewegung. In: Diabetologie und Stoffwechsel S2(1), S. S243–S246

Kennedy, D. (2006): Editorial retraction. In: Science 311(5759), S. 335

Khoury, M. J., Davis, R., Gwinn, M., Lindegren, M. L., Yoon, P. (2005): Do We Need Genomic Research for the Prevention of Common Diseases with Environmental Causes? In: American Journal of Epidemiology 161(9), S. 799–805

Khoury, M. J., Gwinn, M., Yoon, P. W., Dowling, N., Moore, C. A., Bradley, L. (2007): The continuum of translation research in genomic medicine: How can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? In: Genetics in Medicine 9(10), S. 665–674

Kickbusch, I. (2006): Gesundheitskompetenz. In: Public Health Schweiz Newsletter 3/2006. http://www.public-health.ch; abgerufen am 15.12.2008

Kidd, J. M., Cooper, G. M., Donahue, W. F., Hayden, H. S., Sampas, N., Graves, T., Hansen, N., Teague, B., Alkan, C., Antonacci, F., Haugen, E., Zerr, T., Yamada, N. A., Tsang, P., Newman, T. L., Tuzun, E., Cheng, Z., Ebling, H. M., Tusneem, N., David, R., Gillett, W., Phelps, K. A., Weaver, M., Saranga, D., Brand, A., Tao, W., Gustafson, E., McKernan, K., Chen, L., Malig, M., Smith, J. D., Korn, J. M., McCarroll, S. A., Altshuler, D. A., Peiffer, D. A., Dorschner, M., Stamatoyannopoulos, J., Schwartz, D., Nickerson, D. A., Mullikin, J. C., Wilson, R. K., Bruhn, L., Olson, M. V., Kaul, R., Smith, D. R., Eichler, E. E. (2008): Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. In: Nature 453(7191), S. 56–64

Kim, B. S., Illes, J., Kaplan, R. T., Reiss, A., Atlas, S. W. (2002): Incidental findings on pediatric MR images of the brain. In: American Journal of Neuroradiology 23(10), S. 1674–1677

Kim, K., Lerou, P., Yabuuchi, A., Lengerke, C., Ng, K., West, J., Kirby, A., Daly, M. J., Daley, G. Q. (2007b): Histocompatible Embryonic Stem Cells by Parthenogenesis. In: Science 315(5811), S. 482–486

Kim, K., Ng, K., Rugg-Gunn, P. J., Shieh, J. H., Kirak, O., Jaenisch, R., Wakayama, T., Moore, M. A., Pedersen, R. A., Daley, G.Q. (2007a): Recombination Signatures Distinguish Embryonic Stem Cells Derived by Parthenogenesis and Somatic Cell Nuclear Transfer. In: Cell Stem Cell 1(3), S. 346–352

Kim, S., Misra, A. (2007): SNP Genotyping: Technologies and Biomedical Applications. In: Annual Review of Biomedical Engineering 9(1), S. 289–320

Kirchheiner, J., Seeringer, A., Brockmöller, J. (2006): Stand der Pharmakogenetik in der klinischen Arzneimitteltherapie. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 49(10), S. 995–1003

Kirk, A. F., Mutrie, N., MacIntyre, P. D., Fisher, M. B. (2004): Promoting and maintaining physical activity in people with type 2 diabetes. In: American Journal of Preventive Medicine 27(4), S. 289–296

Klemperer, D. (2005a): Shared Decision Making und Patientenzentrierung – vom Paternalismus zur Partnerschaft in der Medizin. Teil 1: Modelle der Arzt-Patient-Beziehung. In: Balint Journal 6, S. 71–79

Klemperer, D. (2005b): Shared Decision Making und Patientenzentrierung – vom Paternalismus zur Partnerschaft in der Medizin. Teil 2: Risikokommunikation, Interessenkonflikte, Effekte von Patientenbeteiligung. In: Balint Journal 6(4), S. 115–123

Klimanskaya, I., Chung, Y., Becker, S., Lu, S. J., Lanza, R. (2006): Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. In: Nature 444(7118), S. 481–485

Klimanskaya, I., Rosenthal, N., Lanza, R. (2008): Derive and conquer: sourcing and differentiating stem cells for therapeutic applications. In: Nature Reviews Drug Discovery 7(2), S. 131–142

Klingebiel, T. (2007): Ist die Blutkrebstherapie mit Nabelschnurblut sinnvoll? In: Transkript 13(1–2), S. 32

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., Nathan, D. M. (2002): Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. In: New England Journal of Medicine 346(6), S. 393–403

Knowles, J. (2007): Personalized Medicine. Key Note Speech. In: 13th European Congress on Biotechnology, Barcelone

Ko, H. C., Milthorpe, B. K., McFarland, C. D. (2007): Engineering thick tissues – the vascularisation problem. In: European cells & materials 14, S. 1–19

Kohane, I. S., Masys, D. R., Altman, R. B. (2006): The incidentalome: A threat to genomic medicine. In: Journal of the American Medical Association 296(2), S. 212–215

Köster, I., von Ferber, L., Hauner, H. (2005): Die Kosten des Diabetes mellitus. http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02_forschung/c_ergebnis_kodim.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Kruglyak, L. (2008): The road to genome-wide association studies. In: Nature Reviews Genetics 9(4), S. 314–318

Kuhlendahl, S., Minol, K., Egelhofer, M., Sinemus, K. (2007): Innovationspotenziale der Epigenomik in der Medizin: Klärung molekularer Ursachen, Diagnoseverfahren und neue Therapien. Darmstadt

Kulzer, B. (2006a): Empowerment statt Patientenführung – ein psychologisches Erklärungsmodell für den Erfolg der Blutzuckerselbstmessung. 41. Jahrestagung Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Leipzig

Kulzer, B. (2006b): Patientenmanagement: Sind die vorhandenen Schulungskonzepte adäquat und effektiv? 5. EUROFORUM-Fachkonferenz: Diabetes.

Kwan, T., Benovoy, D., Dias, C., Gurd, S., Provencher, C., Beaulieu, P., Hudson, T.J., Sladek, R., Majewski, J. (2008): Genome-wide analysis of transcript isoform variation in humans. In: Nature Genetics 40(2), S. 225–231

Ladyzynski, P., Wójcicki, J. M. (2007): Home telecare during intensive insulin treatment – metabolic control does not improve as much as expected. In: Journal of telemedicine and telecare 13(1), S. 44–47

Lambert, H. (2006): Accounting for EBM: Notions of evidence in medicine. In: Social Science & Medicine 62(11), S. 2633–2645

Lampert, T., Richter, M. (2006): Gesundheitliche Ungleichheit bei Kindern und Jugendlichen. In: Richter, M., Hurrelmann, K. (Hg.): Gesundheitliche Ungleichheit. Grundlagen, Probleme, Perspektiven. Wiesbaden, S. 199–220

Lampert, T., Saß, A.-C., Häfelinger, M., Ziese, T. (2005): Armut, soziale Ungleichheit und Gesundheit. Expertise des Robert Koch-Instituts zum 2. Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung. Berlin

Landry, D. W., Zucker, H. A. (2004): Embryonic death and the creation of human embryonic stem cells. In: Journal of Clinical Investigation 114(9), S. 1184–1186

LaRusse, S., Roberts, J. S., Marteau, T. M., Katzen, H., Linnenbringer, E. L., Barber, M., Whitehouse, P., Quaid, K., Brown, T., Green, R. C., Relkin, N. R. (2005): Genetic susceptibility testing versus family history-based risk assessment: Impact on perceived risk of Alzheimer disease. In: Genetics in Medicine 7(1), S. 48–53

Lauterbach, K. W. (2001): Disease Management in Deutschland – Voraussetzungen, Rahmenbedingungen, Faktoren zur Entwicklung, Implementierung und Evaluation. http://www.medizin.uni-koeln.de/kai/igmg/guta/GutachtenDMP.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Lawal, A., Kientzler, D., Halder, R., Besser, R. S., Kiang, S., Tadepalli, S., Lee, W. (2005): Microreaction for pharmaceutical manufacturing. In: 2005 AIChE Spring National Meeting Conference Proceedings, S. 2597

Lee, S. T., Jiang, Y. F., Park, K. U., Woo, A. F., Neelapu, S. S. (2007): BiovaxID: a personalized therapeutic cancer vaccine for non-Hodgkins lymphoma. In: Expert Opinion on Biological Therapy 7(1), S. 113–122

Leighton, J. K. (2005): Application of emerging technologies in toxicology and safety assessment: Regulatory perspectives. In: International Journal of Toxicology 24(3), S. 153–155

Levy, S., Sutton, G., Ng, P. C., Feuk, L., Halpern, A. L., Walenz, B. P., Axelrod, N., Huang, J., Kirkness, E. F., Denisov, G., Lin, Y., MacDonald, J. R., Pang, A. W. C., Shago, M., Stockwell, T. B., Tsiamouri, A., Bafna, V., Bansal, V., Kravitz, S. A., Busam, D. A., Beeson, K. Y., McIntosh, T. C., Remington, K. A., Abril, J. F., Gill, J., Borman, J., Rogers, Y. H., Frazier, M. E., Scherer, S. W., Strausberg, R. L., Venter, J. C. (2007): The diploid genome sequence of an individual human. In: PLoS Biology 5(10), S. 2113–2144

Lewitzky, M., Yamanaka, S. (2007): Reprogramming somatic cells towards pluripotency by defined factors. In: Current Opinion in Biotechnology 18(5), S. 467–473

Li, J. Y., Christophersen, N. S., Hall, V., Soulet, D., Brundin, P. (2008): Critical issues of clinical human embryonic stem cell therapy for brain repair. In: Trends in Neurosciences 31(3), S. 146–153

Lindgren, P., Lindström, J., Tuomilehto, J., Uusitupa, M., Peltonen, M., Jönsson, B., de Faire, U., Hellénius, M.-L., The DPS Study Group (2007): Lifestyle intervention to prevent diabetes in men and women with impaired glucose tolerance is cost-effective. In: International Journal of Technology Assessment in Health Care 23(2), S. 177–183

Lindström, J., Tuomilehto, J. (2003): The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. In: Diabetes Care 26(3), S. 725–731

Lindvall, O., Kokaia, Z. (2006): Stem cells for the treatment of neurological disorders. In: Nature 441(7097), S. 1094–1096

Lippmann-Grob, B. (2006): Der Diabetiker mit unzureichender Compliance in der Praxis. 41. Jahrestagung Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Leipzig

Lo, Y. M. D., Chiu, R. W. K. (2007): Prenatal diagnosis: progress through plasma nucleic acids. In: Nature Reviews Genetics 8(1), S. 71–77

Lo, Y. M. D., Tsui, N. B. Y., Chiu, R. W. K., Lau, T. K., Leung, T. N., Heung, M. M. S., Gerovassili, A., Jin, Y., Nicolaides, K. H., Cantor, C. R., Ding, C. (2007): Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. In: Nature Medicine 13(2), S. 218–223

Lock, M., Freeman, J., Sharples, R., Lloyd (2006): When it runs in the family: putting susceptibility genes in perspective. In: Public Understanding of Science 15(3), S. 277–300

Lunshof, J. E., Chadwick, R., Vorhaus, D. B., Church, G. M. (2008): From genetic privacy to open consent. In: Nature Reviews Genetics 9(5), S. 406–411

Lyssenko, V., Almgren, P., Anevski, D., Orho-Melander, M., Sjörgren, M., Saloranta, C., Tuomi, T., Groop, L. (2005): Genetic Prediction of Future Type 2 Diabetes. In: PLoS Medicine 2(12), e345

MacNeil, S. (2007): Progress and opportunities for tissue-engineered skin. In: Nature 445(7130), S. 874–880

Maherali, N., Sridharan, R., Xie, W., Utikal, J., Eminli, S., Arnold, K., Stadtfeld, M., Yachechko, R., Tchieu, J., Jaenisch, R., Plath, K., Hochedlinger, K. (2007): Directly Reprogrammed Fibroblasts Show Global Epigenetic Remodeling and Widespread Tissue Contribution. In: Cell Stem Cell 1(1), S. 55–70

Mallet, L., Spinewine, A., Huang, A. (2007): The challenge of managing drug interactions in elderly people. In: The Lancet 370(9582), S. 185–191

Mann, J. J., Emslie, G., Baldessarini, R. J., Beardslee, W., Fawcett, J. A., Goodwin, F. K., Leon, A. C., Meltzer, H. Y., Ryan, N. D., Shaffer, D., Wagner, K. D. (2006): ACNP task force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. In: Neuropsychopharmacology 31(3), S. 473–492

Manzei, A. (2005): Stammzellen aus Nabelschnurblut – Ethische und gesellschaftliche Aspekte. IMEW Expertise 4. Berlin

MAQC Consortium (2006): The MicroArray Quality Control(MAQC) project shows inter- and intraplatform reprodcibility of gene expression measurements. In: Nature Biotechnology 24(9), S. 1151–1161

Marckmann, G. (2008): Impfprogramme im Spannungsfeld zwischen individueller Autonomie und allgemeinem Wohl. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 51(2), S. 175–183

Marshall, E. (2008): Medicine: A Bruising Battle Over Lung Scans. In: Science 320(5876), S. 600–603

Marstedt, G., Moebus, S. (2002): Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin

Marteau, T. M., Roberts, S., LaRusse, S., Green, R. C. (2005): Predictive genetic testing for Alzheimer's diseases: Impact upon risk perception. In: Risk Analysis 25(2), S. 397–404

Martin, S., Schneider, B., Heinemann, L., Lodwig, V., Kurth, H.-J., Kolb, H., Scherbaum, W. A. (2006): Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: An epidemiological cohort study. In: Diabetologia 49(2), S. 271–278

Martin, S., Landgraf, R. (2004): Systematische Analyse der Versorgungssituation bei Diabetes mellitus in Deutschland. Arbeitspapier als Ergebnis des Workshop Versorgungsstruktur der Klausurtagung des Nationalen Aktionsforums Diabetes mellitus zur Umsetzung der Diabetes-Agenda 2010 in Deutschland. Düsseldorf http://www.diabetesstiftung.de/fileadmin/docs/Versorgungssituation_Diabetes_in_Deutschland.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Marusina, K. (2006): The Next Generation of DNA Sequencing. In: Genetic Engineering News, S. 28–31

Marusina, K. (2007a): $1,000 Genome remains the holiest grail. In: Genetic Engineering News 27(3), S. 1–33

Marusina, K. (2007b): Biomarkers transform R&D. In: Genetic Engineering & Biotechnology News 27(14), S. 1–40

Massoud, T. F., Gambhir, S. S. (2007): Integrating non-invasive molecular imaging into molecular medicine: an evolving paradigm. In: Trends in Molecular Medicine 13(5), S. 183–191

Matfin, G. (2007): Biomarkers in clinical trials and drug development: Measurement of cardiometabolic risk. In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 7(3), S. 101–106

Mattick, J. S. (2001): Non-coding RNAs: The architects of eukaryotic complexity. In: EMBO reports 2(11), S. 986–991

McCarthy, M. I., Abecasis, G. R., Cardon, L. R., Goldstein, D. B., Little, J., Ioannidis, J. P. A., Hirschhorn, J. N. (2008): Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. In: Nature Reviews Genetics 9(5), S. 356–369

McGuire, A. L., Caulfield, T., Cho, M. K. (2008): Research ethics and the challenge of whole-genome sequencing. In: Nature Reviews Genetics 2008(2), S. 152–156

McGuire, A. L., Cho, M. K., McGuire, S. E., Caulfield, T. (2007): Medicine: The Future of Personal Genomics. In: Science 317(5845), S. 1687

McKusick, V. A. (2007): Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. In: American Journal of Human Genetics 80(4), S. 588–604

Mehnert, A. (2006a): Sinnfindung und Spiritualität bei Patienten mit chronischen körperlichen Erkrankungen. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 49(8), S. 780–787

Mehnert, H. (2006b): Diabetes gestern, heute, morgen. In: Kompendium Diabetes 1, S. 6–8

Meikle, S. R., Beekman, F. J., Rose, S. E. (2006): Complementary molecular imaging technologies: High resolution SPECT, PET and MRI. In: Drug Discovery Today: Technologies 3(2), S. 187–194

Meissner, A., Jaenisch, R. (2006): Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned Cdx2-deficient blastocysts. In: Nature 439(7073), S. 212–215

Melzer, D., Hogarth, S., Liddell, K., Ling, T., Sanderson, S., Zimmern, R.L. (2008): Genetic tests for common diseases: New insights, old concerns. In: BMJ 336(7644), S. 590–593

Meyer, J. M., Ginsburg, G. S. (2002): The path to personalized medicine. In: Current Opinion in Chemical Biology 6(4), S. 434–438

Mielck, A., Rogowski, W. (2007): Bedeutung der Genetik beim Thema „soziale Ungleichheit und Gesundheit". In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50(2), S. 181–191

Ministerium für Arbeit und Soziales Baden-Württemberg, CDU-Landtagsfraktion Baden-Württemberg (2007): Gemeinsames Papier zu Maßnahmen zur Verbesserung der Situation bei Pränataldiagnostik und Abtreibungen vom 13.7.2007. Stuttgart

Miserus, R. J., Heeneman, S., van Engelshoven, J. M. A., Kooi, M. E., Daemen, M. J. A. P. (2006): Development and validation of novel imaging technologies to assist translational studies in atherosclerosis. In: Drug Discovery Today: Technologies 3(2), S. 195–204

Modlich, O., Prisack, H. B., Bojar, H. (2006): Breast cancer expression profiling: the impact of microarray testing on clinical decision making. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 7(15), S. 2069–2078

Moore, A. F., Florez, J. C. (2008): Genetic susceptibility to type 2 diabetes and implications for antidiabetic therapy. In: Annual Review of Medicine 59, S. 95–111

Mor, G., Visintin, I., Lai, Y., Zhao, H., Schwartz, P., Rutherford, T., Yue, L., Bray-Ward, P., Ward, D. C. (2005): Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102(21), S. 7677–7682

Moreno-Aliaga, M. J., Santos, J. L., Marti, A., Martinez, J. A. (2005): Does weight loss prognosis depend on genetic make-up? In: Obesity Reviews 6, S. 155–168

Morgan, K. (2007): A stem-cell survey. In: Biotech360 1(1), ArticleID=100003

Moscarillo, T. J., Holt, H., Perman, M., Goldberg, S., Cortellini, L., Stoler, J. M., Dejong, W., Miles, B. J., Albert, M. S., Go, R. C. P., Blacker, D. (2007): Knowledge of and attitudes about Alzheimer disease genetics: Report of a pilot survey and two focus groups. In: Community Genetics 10(2), S. 97–102

Muckenfuss, H., Cichutek, K., Flory, E. (2007): Current Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products in the European Union. In: Journal of International Biotechnology Law 4(1), S. 16–18

Müller, R. D. (2007): Recht auf Gesundheit. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50(9), S. 1119–1127

Münchener Rückversicherungs-Gesellschaft (2007): Die Genrevolution – eine Herausforderung für Versicherer. http://www.munichre.com/de/ts/biosciences/genetic_revolution_ challenge_for_insurers/default.aspx; abgerufen am 15.12.2008

Munné, S., Velilla, E., Colls, P., Bermudez, M. G., Vemuri, M. C., Steuerwald, N., Garrisi, J., Cohen, J. (2005): Self-correction of chromosomally abnormal embryos in culture and implications for stem cell production. In: Fertility and Sterility 84(5), S. 1328–1334

Munroe, J. B. (2004): A coalition to drive personalized medicine forward. In: Personalized Medicine 1(1), S. 9–13

Munsie, M. J., Michalska, A. E., O'Brien, C. M., Trounson, A. O., Pera, M. F., Mountford, P. S. (2000): Isolation of pluripotent embryonic stem cells from reprogrammed adult mouse somatic cell nuclei. In: Current Biology 10(16), S. 989–992

Nadeau, J. H., Topol, E. J. (2006): The genetics of health. In: Nature Genetics 38(10), S. 1095–1098

NAFDM (2006): Leitfaden Prävention Diabetes mellitus Typ 2. http://www.nafdm.de/; abgerufen am 15.12.2008

Nanoroadmap project (2004): Present Situation and Forecasts of Nanotechnologies in: Materials, Health, and Medical Systems, Energy. Rome

Napoli, C., Maione, C., Schiano, C., Fiorito, C., Ignarro, L. J. (2007): Bone marrow cell-mediated cardiovascular repair: potential of combined therapies. In: Trends in Molecular Medicine 13(7), S. 278–286

National Institute of Science and Technology Policy (2005): Comprehensive Analysis of Science and Technology Benchmarking and Foresight. NISTEP Report No. 99. Tokyo

Nationaler Ethikrat (2001): Stellungnahme zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen. Stellungnahme. Berlin

Nationaler Ethikrat (2004): Klonen zu Fortpflanzungszwecken und Klonen zu biomedizinischen Forschungszwecken. Stellungnahme. Berlin

Nationaler Ethikrat (2007a): Prädiktive Gesundheitsinformationen beim Abschluss von Versicherungen. Stellungnahme. Berlin

Nationaler Ethikrat (2007b): Zur Frage einer Änderung des Stammzellgesetzes. Stellungnahme. Berlin

Nebert, D. W., Jorge-Nebert, L., Vesell, E. S. (2003): Pharmacogenomics and „Individualized Drug Therapy": High Expectations and Disappointing Achievements. In: American Journal of PharmacoGenomics 3(6), S. 361–370

Nebert, D. W., Vesell, E. S. (2006): Can personalized drug therapy be achieved? A closer look at pharmacometabonomics. In: Trends in Pharmacological Sciences 27(11), S. 580–586

Nestor, P., Scheltens, P., Hodges, J. (2004): Advances in the early detection of Alzheimer's disease. In: Nature Medicine July, S. S34–S41

Neu, A., Ehehalt, S., Feldhahn, L., Hub, R., Willash, A., Ranke, M. B. (2006): Epidemiologie des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter – ein Update. In: Kinder- und Jugendmedizin 6, S. 76–80

Norris, S. L., Engelgau, M. M., Narayan, K. M. V. (2001): Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. In: Diabetes Care 24(3), S. 561–587

Offit, K. (2008): Genomic Profiles for Disease Risk: Predictive or Premature? In: JAMA: The Journal of the American Medical Association 299(11), S. 1353–1355

Okita, K., Ichisaka, T., Yamanaka, S. (2007): Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. In: Nature 448(7151), S. 313–317

Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., Keogh, J. P., Meyskens Jr, F. L., Valanis, B., Williams, J., Barnhart, S., Hammar, S. (1996): Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. In: New England Journal of Medicine 334(18), S. 1150–1155

O'Neill, F. H., Patel, D. D., Knight, B. L., Neuwirth, C. K. Y., Bourbon, M., Soutar, A. K., Taylor, G. W., Thompson, G. R., Naoumova, R. P. (2001): Determinants of variable response to statin treatment in patients with refractory familial hypercholesterolemia. In: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 21(5), S. 832–837

Ordovas, J. M., Mooser, V. (2002): The APOE locus and the pharmacogenetics of lipid response. In: Current Opinion in Lipidology 13(2), S. 113–117

Otlowski, M., Barlow-Stewart, K., Taylor, S., Stranger, M., Treloar, S. (2007): Investigating genetic discrimination in the Australian life insurance sector: the use of genetic test results in underwriting, 1999–2003. In: Journal of law and medicine 14(3), S. 367–396

Owen, K. R., McCarthy, M. I. (2007): Genetics of type 2 diabetes. In: Current Opinion in Genetics & Development 17(3), S. 239–244

Ozdemir, V., Williams-Jones, B., Cooper, D. M., Someya, T., Godard, B. (2007): Mapping translational research in personalized therapeutics: From molecular markers to health policy. In: Pharmacogenomics 8(2), S. 177–185

Pacanowski, M. A., Hopley, C. W., Aquilante, C. L. (2008): Interindividual variability in oral antidiabetic drug disposition and response: the role of drug transporter polymorphisms. In: Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 4(5), S. 529–544

Pampaloni, F., Reynaud, E. G., Stelzer, E. H. K. (2007): The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. In: Nature Reviews Molecular Cell Biology 8(10), S. 839–845

Parent's Guide to Cord Blood (2008): Tables of Private Bank Features & Pricing. http://parentsguidecordblood.org/content/usa/banklists/summary.shtml; abgerufen am 15.12.2008

Park, I. H., Zhao, R., West, J. A., Yabuuchi, A., Huo, H., Ince, T. A., Lerou, P. H., Lensch, M. W., Daley, G. Q. (2008): Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. In: Nature 451(7175), S. 141–146

Patterson, S. D., DuBose, R. F. (2006): The role of biomarkers in the future of drug development. In: Expert Opinion on Drug Discovery 1(3), S. 199–204

Pearson, H. (2008): Biologists initiate plan to map human proteome. In: Nature 452(7190), S. 920–921

Pelkonen, O. (2007): Metabolism and pharmacokinetics in children and the elderly. In: Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 3(2), S. 147–148

Penn, M. S. (2006): Stem-cell therapy after acute myocardial infarction: The focus should be on those at risk. In: Lancet 367(9505), S. 87–88

Pennisi, E. (2005): Gene Sequence Study Takes a Stab at Personalized Medicine. In: Science 308, S. 1102

Pennisi, E. (2007): Breakthrough of the year: Human Genetic Variation. In: Science 318(5858), S. 1842–1843

Perco, P., Rapberger, R., Siehs, C., Lukas, A., Oberbauer, R., Mayer, G., Mayer, B. (2006): Transforming omics data into context: Bioinformatics on genomics and proteomics raw data. In: Electrophoresis 27(13), S. 2659–2675

Peters, R. (2006): Checking and fixing the cellular nanomachinery: towards medical nanoscopy. In: Trends in Molecular Medicine 12(2), S. 83–89

Pfeiffer, A. F. H. (2006): Neues in der Diabetologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin. http://www.charite.de/endo/Neues%20in%20der%20Diabetologie%202005.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Pien, H. H., Fischman, A. J., Thrall, J. H., Sorensen, A.G. (2005): Using imaging biomarkers to accelerate drug development and clinical trials. In: Drug Discovery Today 10(4), S. 259–266

Plum, A. (2007): In-vitro-Diagnostik im Umbruch. In: Going Public „Biotechnologie 2007“, S. 118–119

Poh, K. K. (2007): Gene and cell therapy for chronic ischaemic heart disease. In: Expert Opinion on Biological Therapy 7(1), S. 5–15

Pompanon, F., Bonin, A., Bellemain, E., Taberlet, P. (2005): Genotyping errors: causes, consequences and solutions. In: Nature Reviews Genetics 6(11), S. 847–846

Porat, S., Dor, Y. (2007): New sources of pancreatic beta cells. In: Current Diabetes Reports 7(4), S. 304–308

Pradhan, A. D., Rifai, N., Buring, J. E., Ridker, P. M. (2007): Hemoglobin A1c Predicts Diabetes but Not Cardiovascular Disease in Nondiabetic Women. In: American Journal of Medicine 120(8), S. 720–727

Propping, P., Aretz, S., Schumacher, J., Taupitz, J., Guttmann, J., Heinrichs, B. (2006): Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte. Ethik in den Biowissenschaften – Sachstandsberichte des DRZE, Band 2. Freiburg/München

Rabins, P. V. (2007): Do we know enough to begin prevention interventions for dementia? In: Alzheimer's and Dementia 3(2 SUPPL.), S. S86–S88

Raspe, H. (2007): Bedarf an rehabilitativen Leistungen: Zur Theorie von Bedarfsermittlungen („needs assessment“). In: Rehabilitation 46(1), S. 3–8

Rathmann, W., Martin, S., Haastert, B., Icks, A., Holle, R., wel, H., Giani, G. (2005): Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: The KORA survey 2000. In: Archives of Internal Medicine 165(4), S. 436–441

Razum, O. (2006): Migration, Mortalität und der Healthy-migrant-Effekt. In: Richter, M., Hurrelmann, K. (Hg.): Gesundheitliche Ungleichheit. Grundlagen, Probleme, Perspektiven. Wiesbaden, S. 255–270

Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K. R., Feuk, L., Perry, G. H., Andrews, T. D., Fiegler, H., Shapero, M. H., Carson, A. R., Chen, W., Cho, E. K., Dallaire, S., Freeman, J. L., lez, J. R., Grataco?s, M., Huang, J., Kalaitzopoulos, D., Komura, D., MacDonald, J. R., Marshall, C. R., Mei, R., Montgomery, L., Nishimura, K., Okamura, K., Shen, F., Somerville, M. J., Tchinda, J., Valsesia, A., Woodwark, C., Yang, F., Zhang, J., Zerjal, T., Zhang, J., Armengol, L., Conrad, D. F., Estivill, X., Tyler-Smith, C., Carter, N. P., Aburatani, H., Lee, C., Jones, K. W., Scherer, S. W., Hurles, M. E. (2006): Global variation in copy number in the human genome. In: Nature 444(7118), S. 444–454

Regitz-Zagrosek, V., Lehmkuhl, E. (2006): Geschlechtsspezifische Therapieansätze bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In: Förstl, H., Neumayer, H.-H., Wolf, H. (Hg.): Patientenorientierte Therapieprinzipien: Ist individualisierte Medizin vorstellbar? Stuttgart/New York, S. 51–63

Reiß, T., Cuhls, K., Hafner, S., Zimmer, R. (2004): Metaanalyse aktueller Zukunftsstudien zu international beobachtbaren Trends und Themen im Bereich Gesundheit. Bericht an die Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren. Karlsruhe

Renner, R. (2006): Bedeutung der Blutzuckerselbstkontrolle für die Qualität der Glucoseregulation. 41. Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft. Leipzig

Richter, W. (2007): Cell-based cartilage repair: Illusion or solution for osteoarthritis. In: Current Opinion in Rheumatology 19(5), S. 451–456

Ricordi, C., Edlund, H. (2008): Toward a renewable source of pancreatic [beta]-cells. In: Nat Biotech 26(4), S. 397–398

Rideout III, W. M., Hochedlinger, K., Kyba, M., Daley, G. Q., Jaenisch, R. (2002): Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. In: Cell 109(1), S. 17–27

Ringe, J., Häupl, T., Sittinger, M. (2007): Future of tissue engineering in rheumatic diseases. In: Expert Opinion on Biological Therapy 7(3), S. 283–287

Robert-Koch-Institut (2006): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin

Robertson, K. D. (2005): DNA methylation and human disease. In: Nature Reviews Genetics 6(8), S. 597–610

Roden, D. M., Altman, R. B., Benowitz, N. L., Flockhart, D. A., Giacomini, K. M., Johnson, J. A., Krauss, R. M., McLeod, H. L., Ratain, M. J., Relling, M. V., Ring, H. Z., Shuldiner, A. R., Weinshilboum, R. M., Weiss, S. T., for the Pharmacogenetics Research Network (2006): Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities. In: Annals of Internal Medicine 145(10), S. 749–757

Rollins, R. A., Haghighi, F., Edwards, J. R., Das, R., Zhang, M. Q., Ju, J., Bestor, T. H. (2006): Large-scale structure of genomic methylation patterns. In: Genome Research 16(2), S. 157–163

Rosenberg, S. A., Yang, J. C., Restifo, N. P. (2004): Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. In: Nature Medicine 10(9), S. 909–915

Rosian, I., Pichlbauer, E., Stürzlinger, H. (2006): Einsatz von Statinen in der Primärprä-vention. http://www.egms.de/en/journals/hta/2006-2/hta000023.shtml#Abstract; http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta133_bericht_de.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Rubenstein, K. (2007): Disease-Related Biomarkers: Their Potential in Patient Screening, Prognosis, and Stratification. Insight Pharma Report No. 83; http://www.insightpharmareports.com; abgerufen am 15.12.2008

Russo, G. (2006): Home health tests are ›genetic horoscopes‹. In: Nature 442(7102), S. 497

Saaristo, T. (2006): Das finnische Präventionsprojekt – wie werden die Studienergebnisse umgesetzt? 41. Jahrestagung Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Leipzig

SACGT (2001): Development of a Classification Methodology for Genetic Tests. Conclusions and Recommendations of the Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing. Bethesda

Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2001): Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band I: Zielbildung, Prävention, Nutzerorientierung und Partizipation. Deutscher Bundestag, Drucksache 14/5660. Bonn

Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2005): Gutachten 2005 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Deutscher Bundestag, Drucksache 15/5670, Bonn

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. A. M., Haynes, R. B., Richardson, W. S. (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn't. In: BMJ 312(7023), S. 71–72

Sanderson, S. C., Michie, S. (2007): Genetic testing for heart disease susceptibility: Potential impact on motivation to quit smoking. In: Clinical Genetics 71(6), S. 501–510

Sansone, S. A., Fan, T., Goodacre, R., Griffin, J. L., Hardy, N. W., Kaddurah-Daouk, R., Kristal, B. S., Lindon, J., Mendes, P., Morrison, N., Nikolau, B., Robertson, D., Sumner, L. W., Taylor, C., Van Der Werf, M., van Ommen, B., Fiehn, O. (2007): The Metabolomics Standards Initiative [3]. In: Nature Biotechnology 25(8), S. 846–848

Sanzenbacher, R., Dwenger, A., Schuessler-Lenz, M., Cichutek, K., Flory, E. (2007): European regulation tackles tissue engineering. In: Nature Biotechnology 25(10), S. 1089–1091

Saukko, P. M., Ellard, S., Richards, S. H., Shepherd, M. H., Campbell, J.L. (2007): Patients' understanding of genetic susceptibility testing in mainstream medicine: Qualitative study on thrombophilia. In: BMC Health Services Research 7, S. Article No. 82

Saukko, P. M., Richards, S. H., Shepherd, M. H., Campbell, J. L. (2006): Are genetic tests exceptional? Lessons from a qualitative study on thrombophilia. In: Social Science and Medicine 63(7), S. 1947–1959

Schadt, E. E. (2007): Embracing the complexity of common human diseases through technology integration. In: Nature Reviews Genetics 8, S. S24

Scharioth, J., Huber, M., Schulz, K., Pallas, M. (2004): Horizons 2020. Ein Szenario als Denkanstoß für die Zukunft. Im Auftrag der Siemens AG. München

Scheuner, M. T., Sieverding, P., Shekelle, P.G. (2008): Delivery of genomic medicine for common chronic adult diseases: A systematic review. In: JAMA – Journal of the American Medical Association 299(11), S. 1320–1334

Schirrmacher, V. (1997): Tumorvakzine und aktiv spezifische Immuntherapie. In: Internist 38, S. 1050–1054

Schmidtke, J. (2006): Genetische Diagnostik in der Medizin. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 49(10), S. 982–988

Schmidtke, J., Müller-Röber, B., van den Daele, W., Hucho, F., Köchy, K., Sperling, K., Reich, J., Rheinberger, H.-J., Wobus, A. M., Boysen, M., Domasch, S. (2007): Gendiagnostik in Deutschland. Problemerkundung und Status quo. Supplement zum Gentechnologiebericht. Interdisziplinäre Arbeitsgruppen – Forschungsberichte Band 18. Limburg

Schmieder, R. E. (2006): Individualisierte Therapie bei hypertensiven Endorganschäden. In: Förstl, Neumayer, Wolf (Hg.): Patientenorientierte Therapieprinzipien: Ist individualisierte Therapie vorstellbar? Stuttgart, S. 76–87

Schnackenberg, L. K. (2007): Global metabolic profiling and its role in systems biology to advance personalized medicine in the 21st Century. In: Expert Review of Molecular Diagnostics 7(3), S. 247–259

Schneider, I. (2001): Embryonale Stammzellforschung: Fortpflanzungsmedizin in Deutschland. Baden-Baden, S. 148–254

Schnurr, M., Galambos, P., Scholz, C., Dauer, M., Krug, A., Hartmann, G., Eigler, A., Endres, S. (2002): Dendritische Zellen – Träger tumorgerichteter Immuntherapie. In: Deutsches Ärzteblatt 99(37), S. 2058–2063

Schröder, P. (2006): Der Status genombasierter Informationen. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 49(12), S. 1219–1224

Schumm-Draeger, P. M. (2006): Current treatment with oral antidiabetic agents [Aktuelle Therapie mit oralen Antidiabetika]. In: MMW-Fortschritte der Medizin 148(9), S. 33–35

Schwartz, F. W., Badura, B., Busse, R., Leidl, R., Raspe, H., Siegrist, X. (2002): Das Public Health Buch: Gesundheit und Gesundheitswesen. Gesundheit fördern, Krankheit verhindern. München/Jena

Schwarz, P. (2006a): Bedeutung und Chancen der Prävention bei Diabetesrisikogruppen. 5. EUROFORUM-Fachkonferenz: Diabetes. Köln

Schwarz, P. (2006b): Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). http://mk3.uniklinikum-dresden.de/html/de/praevention/prventiondesdiabetes-2.html; abgerufen am 15.12.2008

Schwarz, P. (2006c): Risikoerkennung zur Prävention des Diabetes mellitus Typ 2. http://mk3.uniklinikum-dresden.de/html/de/praevention/risikoerkennung-2.html; abgerufen am 15.12.2008

Schwarz, P., Bergmann, A. (2006): Diabetes – quo vadis. In: Kompendium Diabetes 1, S. 3

Schwarz, P., Gruhl, U., Hoffmann, R., Bornstein, S. (2006): Prävention des Diabetes mellitus. In: Kompendium Diabetes 1(1), S. 9–13

Scott, L. J., Mohlke, K. L., Bonnycastle, L. L., Willer, C. J., Li, Y., Duren, W. L., Erdos, M. R., Stringham, H. M., Chines, P. S., Jackson, A. U., Prokunina-Olsson, L., Ding, C. J., Swift, A. J., Narisu, N., Hu, T., Pruim, R., Xiao, R., Li, X. Y., Conneely, K. N., Riebow, N. L., Sprau, A. G., Tong, M., White, P. P., Hetrick, K. N., Barnhart, M. W., Bark, C. W., Goldstein, J. L., Watkins, L., Xiang, F., Saramies, J., Buchanan, T. A., Watanabe, R. M., Valle, T. T., Kinnunen, L., Abecasis, G. R., Pugh, E. W., Doheny, K. F., Bergman, R. N., Tuomilehto, J., Collins, F. S., Boehnke, M. (2007): A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants. In: Science 316(5829), S. 1341–1345

Segers, V. F. M., Lee, R. T. (2008): Stem-cell therapy for cardiac disease. In: Nature 451(7181), S. 937–942

Seitz, H., Rieder, W., Irsen, S., Leukers, B., Tille, C. (2005): Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering. In: Journal of Biomedical Materials Research – Part B Applied Biomaterials 74(2), S. 782–788

Senior, V., Marteau, T. M. (2007): Causal attributions for raised cholesterol and perceptions of effective risk-reduction: Self-regulation strategies for an increased risk of coronary heart disease. In: Psychology and Health 22(6), S. 699–717

Senior, V., Marteau, T. M., Weinman, J. (2005): Perceptions of control over heart disease in people with an inherited predisposition to raised cholesterol. In: Psychology, Health and Medicine 10(1), S. 16–30

Senker, J., Mahdi, S. (2003): Human Tissue Engineered Products – Today's Markets and Future Prospects. Final Report for Work Package 3: Research activities and future developments of human tissue engineering in Europe and the US. Brighton

Service, R. F. (2006): The race for the $1000 genome. In: Science 311(5767), S. 1544–1546

Shah, N. (2004): Pharmaceutical supply chains: Key issues and strategies for optimisation. In: Computers and Chemical Engineering 28(6–7), S. 929–941

Shamblott, M. J., Axelman, J., Wang, S., Bugg, E. M., Littlefield, J. W., Donovan, P. J., Blumenthal, P. D., Huggins, G. R., Gearhart, J. D. (1998): Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. In: Proc.Natl.Acad.Sci.USA 95(11), S. 13726–13731

Shastry, B. S. (2005): Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. In: The Pharmacogenomics Journal 6(1), S. 16–21

Shaw, C., Abrams, K., Marteau, T. M. (1999): Psychological impact of predicting individuals' risks of illness: A systematic review. In: Social Science and Medicine 49(12), S. 1571–1598

Shi, L. (2006): The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. In: Nature Biotechnology 24(9), S. 1151–1161

Shiloh, S. (2006): Illness representations, self-regulation, and genetic counseling: A theoretical review. In: Journal of Genetic Counseling 15(5), S. 325–337

Shuster, E. (2007): Microarray genetic screening: a prenatal roadblock for life? In: The Lancet 369(9560), S. 526–529

Siekmeier, R., Lütz, J. (2006): Wie sicher sind Blutzuckermesssysteme? In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 49(12), S. 1212–1218

Siekmeier, R., Lütz, J., Wetzel, D. (2008): Wie sicher sind Testsysteme zur Diagnostik von Infektionskrankheiten? In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 51(2), S. 221–234

Singh, R., Pearson, E. R. (2006): The importance of making a genetic diagnosis of diabetes. In: Canadian Journal of Diabetes 30(2), S. 183–190

Sinha, G. (2005): Designer diets. In: Nature Medicine 11(7), S. 701–702

Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D. (2007): A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. In: Nature 445, S. 881–885

Snyderman, R., Williams, R. S. (2006): Prospective Medicine: The Next Health Care Transformation. In: Academic Medicine 78(11), S. 1079–1084

Soars, C. (2007): Attitude screen. In: Scientific American 297(2), S. 14–16

Sotiriou, C., Piccart, M. J. (2007): Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? In: Nature Reviews Cancer 7(7), S. 545–553

Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., Pfeiffer, A. F. H. (2003): Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. In: Lancet 361(9353), S. 226–228

Srivastava, S. (2006): Molecular screening of cancer: the future is here. In: Molecular diagnosis & therapy 10(4), S. 221–230

Staib, A. (2006): Aktuelle Techniken und Perspektiven der kontinuierlichen Blutzuckerselbstkontrolle. 41. Jahrestagung Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Leipzig

Steil, G. M., Saad, M. F. (2006): Automated insulin delivery for type 1 diabetes. In: Current Opinion in Endocrinology and Diabetes 13(2), S. 205–211

Steinacker, J. M., Wolfarth, B. (2002): Molekularbiologie und Molekulargenetik: Eine zukünftige Herausforderung in der Sportmedizin. In: Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 53(12), S. 337

Steinthorsdottir, V., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Jonsdottir, T., Walters, G. B., Styrkarsdottir, U., Gretarsdottir, S., Emilsson, V., Ghosh, S., Baker, A., Snorradottir, S., Bjarnason, H., Ng, M. C. Y., Hansen, T., Bagger, Y., Wilensky, R. L., Reilly, M. P., Adeyemo, A., Chen, Y., Zhou, J., Gudnason, V., Chen, G.,

Huang, H., Lashley, K., Doumatey, A., So, W. Y., Ma, R. C. Y., Andersen, G., Borch-Johnsen, K., Jorgensen, T., Vliet-Ostaptchouk, J. V., Hofker, M. H., Wijmenga, C., Christiansen, C., Rader, D. J., Rotimi, C., Gurney, M., Chan, J. C. N., Pedersen, O., Sigurdsson, G., Gulcher, J. R., Thorsteinsdottir, U., Kong, A., Stefansson, K. (2007): A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. In: Nature Genetics 39(6), S. 770–775

Stevenson, C., Barroso, I., Wareham, N. (2006): The Genetics of Type 2 Diabetes. In: Brigelius-Flohé, R., Joost, H.-G. (Hg.): Nutritional Genomics. Impact on Health and Disease. Weinheim, S. 223–265

Stoltz, J. F., Bensoussan, D., Decot, V., Netter, P., Ciree, A., Gillet, P. (2006): Cell and tissue engineering and clinical applications: An overview. In: Bio-Medical Materials and Engineering 16(4 SUPPL.), S. S3–S18

Stone, J. H. (2006): Incidentalomas – Clinical correlation and translational science required. In: New England Journal of Medicine 354(26), S. 2748–2749

Storz, P., Kolpatzik, K., Perleth, M., Klein, S., Häussler, B. (2007): Future relevance of genetic testing: A systematic horizon scanning analysis. In: International Journal of Technology Assessment in Health Care 23(4), S. 495–504

Stoughton, R. B. (2005): Applications of DNA microarrays in biology. In: Annual Review of Biochemistry 74, S. 53–82

Stratton, M. R. (2008): Genome resequencing and genetic variation. In: Nature Biotechnology 26(1), S. 65–66

Stratton, M. R., Rahman, N. (2008): The emerging landscape of breast cancer susceptibility. In: Nat Genet 40(1), S. 17–22

Sun, S., Schiller, J. H., Gazdar, A. F. (2007): Lung cancer in never smokers – a different disease. In: Nature Reviews Cancer 7(10), S. 778–790

Surcke, M., McKee, M., Sauto Arce, R., Tsolova, S., Mortensen, J. (2005): The contribution of health to the economy in the European Union. Luxembourg

sus (2008): Mehr Kontrolle des Genom-Profiling? In: Gen-ethischer Informationsdienst GID 24(187), S. 44–45

SusChem (2005): Innovating for a Better Future – Sustainable Chemistry Strategic Research Agenda 2005. http://www.suschem.org/content.php?_document[ID]=2049&pageId=3217; abgerufen am 15.12.2008

Swedish Technology Foresight (2004): Choosing Strategies for Sweden. Stockholm

TAB (2000): Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik (Autoren: Hennen, L., Petermann, T., Sauter, A.). Sachstandsbericht. TAB-Arbeitsbericht Nr. 66. Berlin

TAB (2004): Präimplantationsdiagnostik (Autoren: Hennen, L., Sauter, A.). Sachstandsbericht, TAB-Arbeitsbericht Nr. 94, Berlin

TAB (2005): Pharmakogenetik (Autoren: Hennen, L., Sauter, A.). Sachstandsbericht im Rahmen des Monitoring „Gendiagnostik/Gentherapie“. Hintergrundpapier Nr. 13, Berlin

TAB (2006): Biobanken für die humanmedizinische Forschung und Anwendung (Autoren: Revermann, C., Sauter, A.). TAB-Arbeitsbericht Nr. 112. Berlin

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., Yamanaka, S. (2007): Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. In: Cell 131(5), S. 861–872

Takahashi, K., Yamanaka, S. (2006): Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. In: Cell 126(4), S. 663–676

Taylor, C. F. (2007): Standards for reporting bioscience data: a forward look. In: Drug Discovery Today 12(13–14), S. 527–533

Taylor, C. F., Taylor, G. R. (2004): Current and Emerging Techniques for Diagnostic Mutation Detection. An Overview of Methods for Mutation Detection. In: Elles, R., Mountford, R. (Hg.): Molecular Diagnosis of Genetic Diseases. Totowa, S. 9–44

Techniker Krankenkasse (2003): Diabetes mellitus Typ 2. Hamburg. http://www.akdae.de/45/Diabetes-TK.pdf; abgerufen am 15.12.2008

The ENCODE Project Consortium (2007): Identification and analysis of functional elements in 1 % of the human genome by the ENCODE pilot project. In: Nature 447(7146), S. 799–816

The GAIN Collaborative Research Group (2007): New models of collaboration in genome-wide association studies: the Genetic Association Information Network. In: Nature Genetics 39(9), S. 1045–1051

The Personalized Medicine Coalition (2006): The Case for Personalized Medicine. Washington, DC

The Royal Society (2005): Personalised medicines: hopes and realities. London

The Wellcome Trust Case Control Consortium (2007): Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. In: Nature 447, S. 661–678

Thompson, P. D., Clarkson, P., Karas, R. H. (2003): Statin-Associated Myopathy. In: Journal of the American Medical Association 289(13), S. 1681–1690

Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., Jones, J. M. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: Science 282(11), S. 1145–1147

Thuret, S., Moon, L. D. F., Gage, F. H. (2006): Therapeutic interventions after spinal cord injury. In: Nat Rev Neurosci 7(8), S. 628–643

Transkript (2007): Die klassischen Blockbuster-Zeiten sind vorbei. Interview mit Dr. Severin Schwan, CEO Roche Diagnostics AG. In: Transkript 89, S. 14–15

Treloar, S., Taylor, S., Otlowski, M., Barlow-Stewart, K., Stranger, M., Chenoweth, K. (2005): Methodological considerations in the study of genetic discrimination: A review. In: Community Genetics 7(4), S. 161–168

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), S. 287–293

Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., Uusitupa, M. (2001): Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. In: New England Journal of Medicine 344(18), S. 1343–1350

U. S. DHHS (2005): 2020: A New Vision – A Future for Regenerative Medicine. Washington, DC

U. S. DHHS (2007): Personalized Health Care: Opportunities, Pathways, Resources. Washington, DC

Van Bebber, S. L., Liang, S. Y., Phillips, K. A., Marshall, D., Walsh, J., Kulin, N. (2007): Valuing personalized medicine: Willingness to pay for genetic testing for colorectal cancer risk. In: Personalized Medicine 4(3), S. 341–350

van der Greef, J., Hankemeier, T., McBurney, R. N. (2006): Metabolomics-based systems biology and personalized medicine: moving towards n = 1 clinical trials? In: Pharmacogenomics 7(7), S. 1087–1094

van Lente, E.-J. (2006): Vernetzte Versorgungsstrukturen bei Diabetes. 5. EUROFORUM-Fachkonferenz: Diabetes. Köln

Vella, A., Camilleri, M. (2008): Pharmacogenetics: potential role in the treatment of diabetes and obesity. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 9(7), S. 1109–1119

Vetter, C. (2005): AmpliChip CYP450 – Erster Genchip für die klinische Routine. In: Deutsches Ärzteblatt 102(9), S. A606

Vogel, B., Potthof, C. (2005): Utopie der perfekten Ernährung. In: GID Spezial 6 Lifestyle/Anti-Aging, S. 27–32

von dem Knesebeck, O., Schäfer, I. (2006): Gesundheitliche Ungleichheit im höheren Lebensalter. In: Richter, M., Hurrelmann, K. (Hg.): Gesundheitliche Ungleichheit. Grundlagen, Probleme, Perspektiven. Wiesbaden, S. 241–253

von Oertzen, J., Cuhls, K., Kimpeler, S. (2006): Wie nutzen wir Informations- und Kommunikationstechnologien im Jahr 2020? Stuttgart u. a.O.

Vrana, K. E., Hipp, J. D., Goss, A. M., McCool, B. A., Riddle, D. R., Walker, S. J., Wettstein, P. J., Studer, L. P., Tabar, V., Cunniff, K., Chapman, K., Vilner, L., West, M. D., Grant, K. A., Cibelli, J. B. (2003): Nonhuman primate parthenogenetic stem cells. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100(SUPPL. 1), S. 11911–11916

Wadman, M. (2006): The chips are down. In: Nature 444(7117), S. 256–257

Wadman, M. (2008): James Watson's genome sequenced at high speed. In: Nature 452(7189), S. 788

Wagenmann, U. (2007): An der Schnittstelle von Politik und Wissenschaft. In: Gen-ethischer Informationsdienst GID(184), S. 9–11

Wagner, V., Wechsler, D. (2004): Nanobiotechnologie II: Anwendungen in der Medizin und Pharmazie, Technologieanalyse. Düsseldorf

Wald, N. J., Hackshaw, A. K., Frost, C. D. (1999): When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? In: BMJ 319(7224), S. 1562–1565

Walter, U., Krauth, C., Wienold, M., Dreier, M., Bantel, S., Droste, S. (2006): Verfahren zur Steigerung der Teilnahmerate an Krankheitsfrüherkennungsprogrammen. In: GMS Health Technol Assess 2, Doc16

Weber, F., Knopf, H. (2006): Incidental findings in magnetic resonance imaging of the brains of healthy young men. In: Journal of the Neurological Sciences 240(1–2), S. 81–84

Weber, I., Brenner, G., Altenhofen, L., Brech, W., Hansen, L. (2005): Die ambulante Versorgung von Diabetikern in Deutschland. http://www.zi-berlin.de/news/downloads/110705Diabetikerversorgung.pdf; abgerufen am 15.12.2008

Weissleder, R. (2006): Molecular Imaging in Cancer. In: Science 312(5777), S. 1168–1171

Wernig, M., Meissner, A., Foreman, R., Brambrink, T., Ku, M., Hochedlinger, K., Bernstein, B. E., Jaenisch, R. (2007): In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. In: Nature 448(7151), S. 318–324

Weyrich, P., Stefan, N., Häring, H. U., Laakso, M., Fritsche, A. (2007): Effect of genotype on success of lifestyle intervention in subjects at risk for type 2 diabetes. In: Journal of Molecular Medicine 85(2), S. 107–117

Wheeler, D. A., Srinivasan, M., Egholm, M., Shen, Y., Chen, L., McGuire, A., He, W., Chen, Y. J., Makhijani, V., Roth, G. T., Gomes, X., Tartaro, K., Niazi, F., Turcotte, C. L., Irzyk, G. P., Lupski, J. R., Chinault, C., Song, X. z., Liu, Y., Yuan, Y., Nazareth, L., Qin, X., Muzny, D. M., Margulies, M., Weinstock, G. M., Gibbs, R. A., Rothberg, J. M. (2008): The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. In: Nature 452(7189), S. 872–876

Wiedemann, P., Niewöhner, J., Simon, J., Tannert, C. (2004): Die Zukunft der Stammzellforschung in Deutschland. Delphi-Studie. Berlin, Jülich

Wild, C. (2008): Polymorphism-screening: genetic testing for predisposition – guidance for technology assessment. In: Poiesis & Praxis: International Journal of Technology Assessment and Ethics of Science 5(1), S. 1–14

Willard, H. F., Angrist, M., Ginsburg, G. S. (2005): Genomic medicine: Genetic variation and its impact on the future of health care. In: Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B Biological Sciences 360(1460), S. 1543–1550

Willett, W. C. (2002): Balancing Life-Style and Genomics Research for Disease Prevention. In: Science 296(5568), S. 695–698

Williams, D. F. (2006): To engineer is to create: the link between engineering and regeneration. In: Trends in Biotechnology 24(1), S. 4–8

Williams, D. J., Ratchev, S., Chandra, A., Hirani, H. (2006): The Application of Assembly and Automation Technologies to Healthcare Products. In: CIRP Annals – Manufacturing Technology 55(2), S. 617–642

Williams, D. J., Sebastine, I. M. (2005): Tissue engineering and regenerative medicine: Manufacturing challenges. In: IEE Proceedings: Nanobiotechnology 152(6), S. 207–210

Wilson, B. (2006): The Challenge of Developing Evidence-Based Genetics Health Care in Practice. In: Familial Cancer 5(1), S. 55–59

Wilson, J. M., Jungner, Y. G. (1968): Principles and practices of screening for disease. Geneva

Winder, J., Bibb, R. (2005): Medical rapid prototyping technologies: State of the art and current limitations for application in oral and maxillofacial surgery. In: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 63(7), S. 1006–1015

Winkler, C., Kirik, D., Björklund, A. (2005): Cell transplantation in Parkinson's disease: How can we make it work? In: Trends in Neurosciences 28(2), S. 86–92

Witzmann, F., Grant, R. A. (2003): Pharmacoproteomics in drug development. In: Pharmacogenomics Journal 3(2), S. 69–76

Wobus, A. M., Hucho, F., van den Daele, W., Köchy, K., Reich, J., Rheinberger, H.-J., Müller-Röber, B., Sperling, K., Boysen, M., Kölsch, M. (2006): Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, München

Wolf, S. M., Kahn, J. P., Lawrenz, F. P., Nelson, C. A. (2006): The incidentalome [5]. In: Journal of the American Medical Association 296(23), S. 2800–2801

Wylie-Rosett, J., Herman, W. H., Goldberg, R. B. (2006): Lifestyle intervention to prevent diabetes: Intensive and cost effective. In: Current Opinion in Lipidology 17(1), S. 37–44

Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I., Thomson, J. A. (2007): Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. In: Science 318(5858), S. 1917–1920

Yu, W., Gwinn, M., Clyne, M., Yesupriya, A., Khoury, M. J. (2008): A navigator for human genome epidemiology. In: Nature Genetics 40(2), S. 124–125

Z_punkt GmbH (2007): Megatrends. Essen

Zeggini, E., Scott, L. J., Saxena, R., Voight, B. F., Marchini, J. L., Hu, T., de Bakker, P. I., Abecasis, G. R., Almgren, P., Andersen, G., Ardlie, K., Bostrom, K. B., Bergman, R. N., Bonnycastle, L. L., Borch-Johnsen, K., Burtt, N. P., Chen, H., Chines, P. S., Daly, M. J., Deodhar, P., Ding, C. J., Doney, A. S. F., Duren, W. L., Elliott, K. S., Erdos, M. R., Frayling, T. M., Freathy, R. M., Gianniny, L., Grallert, H., Grarup, N., Groves, C. J., Guiducci, C., Hansen, T., Herder, C., Hitman, G. A., Hughes, T. E., Isomaa, B., Jackson, A. U., Jorgensen, T., Kong, A., Kubalanza, K., Kuruvilla, F. G., Kuusisto, J., Langenberg, C., Lango, H., Lauritzen, T., Li, Y., Lindgren, C. M., Lyssenko, V., Marvelle, A. F., Meisinger, C., Midthjell, K., Mohlke, K. L., Morken, M. A., Morris, A. D., Narisu, N., Nilsson, P., Owen, K. R., Palmer, C. N., Payne, F., Perry, J. R. B., Pettersen, E., Platou, C., Prokopenko, I., Qi, L., Qin, L., Rayner, N. W., Rees, M., Roix, J. J., Sandbaek, A., Shields, B., Sjogren, M., Steinthorsdottir, V., Stringham, H. M., Swift, A. J., Thorleifsson, G., Thorsteinsdottir, U., Timpson, N. J., Tuomi, T., Tuomilehto, J., Walker, M., Watanabe, R. M., Weedon, M. N., Willer, C. J., Illig, T., Hveem, K., Hu, F. B., Laakso, M., Stefansson, K., Pedersen, O., Wareham, N. J., Barroso, I., Hattersley, A. T., Collins, F. S., Groop, L., McCarthy, M. I., Boehnke, M., Altshuler, D. (2008): Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. In: Nat Genet 40(5), S. 638–645

Zeggini, E., Weedon, M. N., Lindgren, C. M., Frayling, T. M., Elliott, K. S., Lango, H., Timpson, N. J., Perry, J. R. B., Rayner, N. W., Freathy, R. M., Barrett, J. C., Shields, B., Morris, A. P., Ellard, S., Groves, C. J., Harries, L. W., Marchini, J. L., Owen, K. R., Knight, B., Cardon, L. R., Walker, M., Hitman, G. A., Morris, A. D., Doney, A. S. F., The Wellcome Trust Case Control Consortium (,Burton, P. R., Clayton, D. G., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., Kwiatkowski, D. P., Ouwehand, W. H., Samani, N. J., Todd, J. A., Donnelly, P., Davison, D., Easton, D., Evans, D., Leung, H. T., Spencer, C. C. A., Tobin, M. D., Attwood, A. P., Boorman, J. P., Cant, B., Everson, U., Hussey, J. M., Jolley, J. D., Knight, A. S., Koch, K., Meech, E., Nutland, S., Prowse, C. V., Stevens, H. E., Taylor, N. C., Walters, G. R., Walker, N. M., Watkins, N. A., Winzer, T., Jones, R. W., McArdle, W. L., Ring, S. M., Strachan, D. P., Pembrey, M., Breen, G., St.Clair, D., Caesar, S., Gordon-Smith, K., Jones, L., Fraser, C., Green, E. K., Grozeva, D., Hamshere, M. L., Holmans, P. A., Jones, I. R., Kirov, G., Moskvina, V., Nikolov, I., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Collier, D. A., Elkin, A., Farmer, A., Williamson, R., McGuffin, P., Young, A. H., Ferrier, I. N., Ball, S. G., Balmforth, A. J., Barrett, J. H., Bishop, D. T., Iles, M. M., Maqbool, A., Yuldasheva, N., Hall, A. S., Braund, P. S., Dixon, R. J., Mangino, M., Stevens, S., Thompson, J. R., Bredin, F., Tremelling, M., Parkes, M., Drummond, H., Lees, C. W., Nimmo, E. R., Satsangi, J., Fisher, S. A., Forbes, A.,

Lewis, C. M., Onnie, C. M., Prescott, N. J., Sanderson, J., Mathew, C. G., Barbour, J., Mohiuddin, M. K., Todhunter, C. E., Mansfield, J. C., Ahmad, T., Cummings, F. R., Jewell, D. P., Webster, J., Brown, M. J., Lathrop, G. M., Connell, J., Dominiczak, A., Braga Marcano, C. A., Burke, B., Dobson, R., Gungadoo, J., Lee, K. L., Munroe, P. B., Newhouse, S. J., Onipinla, A., Wallace, C., Xue, M., Caulfield, M., Farrall, M., Barton, A., Bruce, I. N., Donovan, H., Eyre, S., Gilbert, P. D., Hider, S. L., Hinks, A. M., John, S. L., Potter, C., Silman, A. J., Symmons, D. P. M., Thomson, W., Worthington, J., Dunger, D. B., Widmer, B., Newport, M., Sirugo, G., Lyons, E., Vannberg, F., Hill, A. V. S., Bradbury, L. A., Farrar, C., Pointon, J. J., Wordsworth, P., Brown, M. A., Franklyn, J. A., Heward, J. M., Simmonds, M. J., Gough, S. C. L., Seal, S., Stratton, M. R., Rahman, N., Ban, M., Goris, A., Sawcer, S. J., Compston, A., Conway, D., Jallow, M., Rockett, K. A., Bumpstead, S. J., Chaney, A., Downes, K., Ghori, M. J. R., Gwilliam, R., Hunt, S. E., Inouye, M., Keniry, A., King, E., McGinnis, R., Potter, S., Ravindrarajah, R., Whittaker, P., Widden, C., Withers, D., Cardin, N. J., Ferreira, T., Pereira-Gale, J., Hallgrimsdottir, I. B., Howie, B. N., Su, Z., Teo, Y. Y., Vukcevic, D., Bentley, D., Compston, A., Ouwehand, N. J., Samani, M. R., Isaacs, J. D., Morgan, A. W., Wilson, G. D., Ardern-Jones, A., Berg, J., Brady, A., Bradshaw, N., Brewer, C., Brice, G., Bullman, B., Campbell, J., Castle, B., Cetnarsryj, R., Chapman, C., Chu, C., Coates, N., Cole, T., Davidson, R., Donaldson, A., Dorkins, H., Douglas, F., Eccles, D., Eeles, R., Elmslie, F., Evans, D. G., Goff, S., Goodman, S., Goudie, D., Gray, J., Greenhalgh, L., Gregory, H., Hodgson, S. V., Homfray, T., Houlston, R. S., Izatt, L., Jackson, L., Jeffers, L., Johnson-Roffey, V., Kavalier, F., Kirk, C., Lalloo, F., Langman, C., Locke, I., Longmuir, M., Mackay, J., Magee, A., Mansour, S., Miedzybrodzka, Z., Miller, J., Morrison, P., Murday, V., Paterson, J. (2007): Replication of Genome-Wide Association Signals in UK Samples Reveals Risk Loci for Type 2 Diabetes. In: Science 316(5829), S. 1336–1341

Zhang, P., Imai, K. (2007): The relationship between age and healthcare expenditure among persons with diabetes mellitus. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 8(1), S. 49–57

Zheng, S. L., Sun, J., Wiklund, F., Smith, S., Stattin, P., Li, G., Adami, H. O., Hsu, F. C., Zhu, Y., Balter, K., Kader, A. K., Turner, A. R., Liu, W., Bleecker, E. R., Meyers, D. A., Duggan, D., Carpten, J. D., Chang, B. L., Isaacs, W. B., Xu, J., Gronberg, H. (2008): Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. In: The New England Journal of Medicine 358(9), S. 910–919

Zimmern, R. L., Kroese, M. (2007): The evaluation of genetic tests. In: Journal of Public Health 29(3), S. 246–250

Anhang

1. Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Vergleich der Eigenschaften von Zelltransplantaten autologer, allogener und xenogener Herkunft	28
Tabelle 2	Durchgeführte Blutstammzelltransplantationen in Deutschland 2005/2006	29
Tabelle 3	Übersicht über alternative Ansätze zur Gewinnung embryonaler Stammzelllinien	32
Tabelle 4	Beurteilung alternativer Ansätze zur Gewinnung embryonaler Stammzelllinien im Hinblick auf ethische Akzeptabilität und Relevanz für eine individualisierte Medizin	33
Tabelle 5	Übersicht über autologe Tumorvakzine in fortgeschrittenen Entwicklungsstadien	35
Tabelle 6	Genexpressionsbasierte Tests in fortgeschrittenen Stadien der Entwicklung	48
Tabelle 7	Roadmap „Wissenschaft“ für eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin	57
Tabelle 8	Roadmap „Technologie“ für eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin	59
Tabelle 9	Roadmap „Klinische Forschung und Anwendung“ für eine biomarkerbasierte individualisierte Medizin	62
Tabelle 10	Roadmap „Individualisierte Prothesen und Implantate“	65
Tabelle 11	Roadmap „Individualisierte Pharmazeutika und Ernährung“	66
Tabelle 12	Roadmap „Autologe Zelltherapien“	67
Tabelle 13	Roadmap „Tissue Engineering“	68
Tabelle 14	Bekannte Genvarianten, die die Ausbruchswahrscheinlichkeit für Typ-2-Diabetes mellitus erhöhen	76
Tabelle 15	Studien zur Effektivität von präventiven Massnahmen zur Vermeidung von Typ-2-Diabetes mellitus	77
Tabelle 16	Übersicht über den Status quo sowie Vor- und Nachteile von Organ- und Zellersatztherapien	87
Tabelle 17	Komponenten des Disease Management	90
Tabelle 18	Klinisch eingesetzte Tests, die Entscheidungen über die Auswahl von Therapieoptionen bzw. die Medikamentendosis unterstützen sollen	136

2. Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Zeitliche Entwicklung wissenschaftlicher Publikationen zur individualisierten Medizin (IM) im Vergleich zu den Lebenswissenschaften	19
Abbildung 2	Verlauf des Typ-2-Diabetes mellitus	80
Abbildung 3	Drei Strategien in der individualisierten Diabetestherapie	82
Abbildung 4	Stufentherapie für einen adipösen Typ-2-Diabetiker	83

Gesamtherstellung: H. Heenemann GmbH & Co., Buch- und Offsetdruckerei, Bessemerstraße 83–91, 12103 Berlin
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Amsterdamer Str. 192, 50735 Köln, Telefon (02 21) 97 66 83 40, Telefax (02 21) 97 66 83 44
ISSN 0722-8333