

Personalisierte Medizin

Liebe Leserin, lieber Leser,

personalisierte Medizin ist ein Sammelbegriff, unter dem ganz unterschiedliche Verfahren und Ansätze subsumiert werden, gleichzeitig steht dieser Begriff wie kein anderer für die Hoffnung, dass es zu relevanten Fortschritten in der Diagnostik, Prävention und Therapie zahlreicher Krankheitsbilder wie Krebs, Diabetes, Demenz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen kommen wird. Diese Hoffnung basiert auf den immensen Fortschritten, die in den letzten Jahrzehnten in der molekularen Medizin erreicht worden sind; daher wird sie auch als Innovationstreiber gesehen und entsprechend gefördert. Im Aktionsplan Individualisierte Medizin der Bundesregierung wird die personalisierte Medizin wie folgt umschrieben: „Entstehung, Ausprägung und Verlauf einer Krankheit sind von vielen individuellen Faktoren abhängig, wie der genetischen Veranlagung, dem Lebensstil, dem Geschlecht und dem Alter. Die moderne Molekularbiologie ermöglicht es, eine Vielzahl von Daten zu genetischen Grundlagen und biologischen Prozessen im Körper eines einzelnen Menschen zu identifizieren. Die individualisierte Medizin nutzt diese Informationen, um Krankheiten frühzeitiger zu erkennen, wirksamer vorzubeugen und zu therapieren. Sie eröffnet damit eine neue Dimension in der Diagnose und Behandlung von Krankheiten.“ [1] Es geht also darum, die Versorgung von Patienten zu verbessern, um dem richtigen Patienten das richtige Therapeutikum zur richtigen Zeit in der richtigen Dosierung zur Verfügung zu stellen. Neben diesen durchaus positiven Aspekten und Möglichkeiten mehren sich aber auch kritische Stimmen, ob die personalisierte Medizin halten kann, was sie verspricht [2]. Hierzu findet gerade eine intensive Dis-

kussion in der medizinischen Fachöffentlichkeit und den an der möglichen Ausgestaltung beteiligten gesellschaftlichen Gruppen bis hin zur pharmazeutischen Industrie statt [3]. Dies war für uns Anlass, einen aktuellen Querschnitt zu den unterschiedlichen Aspekten der personalisierten Medizin darzustellen, ohne dass wir hier den Anspruch auf Vollständigkeit erheben können, dazu ist das Thema zu komplex.

Neben den vielen Ergebnissen aus der molekulargenetischen Forschung stellt die personalisierte Medizin so z. B. nicht nur neue Herausforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen zum Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Therapie, an neue Ansätze bei Biobanken und der Bioinformatik zur Gewinnung, Erfassung und Interpretation von Befunden sowie an den Nachweis, die Qualifizierung und die Validierung von geeigneten Biomarkern. Es stellen sich auch neue Fragen zur Abgrenzung von Gesundheit und Krankheit bzw. zum Umgang mit dem Risiko einer bestimmten Krankheit. Wie gehen Patienten mit den Anforderungen um, die eine personalisierte Medizin auch an sie stellt, sind sie evtl. sogar überfordert? Wie geht man mit den Kosten einer personalisierten Medizin um, die je nach Krankheitsbild höher oder niedriger ausfallen könnten [3]? In jedem Fall muss die personalisierte Medizin evidenzbasiert ausgerichtet sein [2], auch wenn dies teilweise neue Ansätze zum Nutzen-Risiko-Assessment für die Zulassung und zur Zusatznutzenbewertung nach der Zulassung beinhaltet. Bei Ansätzen im Rahmen einer eher stratifizierten Medizin sind die heutigen Methoden dabei ohne besondere Schwierigkeiten anwendbar, bei Ansätzen mit sehr starker Individualisierung bis hin zu einem spezifischen Therapeutikum für

einen bestimmten individuellen Patienten sind neue Studiendesigns und Ansätze bei Regulatoren, Klinikern und Kostenträgern notwendig. Auf die speziellen gesundheitsökonomischen Aspekte im Rahmen der personalisierten Medizin wurde in dieser Zeitschrift im letzten Jahr schon eingegangen, die auch so noch gültig sind [4].

Mit diesem Themenheft wollen wir wichtige Teilaspekte der Diskussion zur personalisierten Medizin aufnehmen und darlegen. Im ersten Teil geht es um die Definition und um grundsätzliche Prinzipien, im zweiten Teil wird anhand konkreter Beispiele der aktuelle Stand der personalisierten Medizin dargestellt. Bieber und Broich stellen einleitend die unterschiedlichen Definitionen der personalisierten Medizin und einige der wichtigsten Herausforderungen ihrer Entwicklung dar. Anmerkungen zu ethischen und medizintheoretischen Aspekten einer personalisierten/individualisierten Medizin werden von Paul und Mitzkat referiert. Sie weisen darauf hin, dass einerseits keine fundamental neuen ethischen Fragen durch eine personalisierte Medizin aufgeworfen werden, die nicht schon im Rahmen des deutschen Gendiagnostik-Gesetzes diskutiert und abgesichert worden wären. Andererseits führe aber die Genotypisierung großer klinischer Populationen im Zuge von Versorgung und klinischer Forschung sowie die Genotypisierung und Phänotypisierung großer Gruppen gesunder Probanden in Forschungsprojekten zum Aufbau großer Biobanken mit entsprechenden ethischen Fragestellungen, wie z. B. auch dem Recht des Einzelnen auf Nichtwissen. Hieraus ergeben sich notwendige wissenschaftstheoretische Überlegungen wie z. B. zur Normalität und Normativität biologischer Merkmale. Die Autoren setzen sich angemess-

sen mit Fragen zur Rechtfertigbarkeit personalisierter medizinischer Praktiken, deren Wünschbarkeit und deren Leistbarkeit auseinander. Es wurde schon angemerkt, dass Biomarker eine große Rolle bei der Implementierung der personalisierten Medizin spielen. Die Prinzipien der aufwendigen Qualifizierung und Validierung sowie der weiteren Implementierung in klinische Studienprogramme von Arzneimittelpfahrungen werden von Großhennig et al. dargelegt. Lengauer betont die Bedeutung der computergestützten Bioinformatik, um mit den anfallenden Datenmengen umzugehen und diese sinnvoll auszuwerten unter Berücksichtigung ethischer Standards und technischer Lösungen, z. B. bei der Datenanonymisierung. Dabei wird als Beispiel für den erfolgreichen Einsatz bioinformatischer Systeme die genotypische Resistenzbestimmung bei HIV-Viren und deren Auswirkung auf die Therapieplanung erläutert. Stock und Sydow erläutern den Paradigmenwechsel einer personalisierten Medizin in der Arzneimittelforschung und -therapie für die pharmazeutische und Biotech-Industrie. Sie gehen dabei vor allem auf die Entwicklung von diagnostischen Markern zusammen mit einem Therapeutikum ein (sog. „Companion-Diagnostics“) und diskutieren auch die möglichen finanziellen Auswirkungen einer Kosteneinsparung oder -steigerung.

Der zweite Teil des Schwerpunktthemas mit konkreten Beispielen beginnt mit der Bedeutung der Biomarker-gestützten Analytik als Grundlage einer personalisierten Medizin bei Lungenkrebs. Allgemein ist die personalisierte Diagnostik und Therapie bei onkologischen Fragestellungen am weitesten entwickelt, sodass es nicht verwundert, dass die Autoren sich zu den Chancen, aber auch den Limitationen kritisch äußern und neue regulatorische Ansätze fordern. Evidenzbasierte Leitlinien und klinische Anwendung pharmakogenetischer Diagnostik werden von Stingl und Brockmüller vorgestellt. Sie weisen zu Recht darauf hin, dass wegen fehlender Daten, fehlendem Wissen um entsprechende Zusammenhänge, begrenzter Verfügbarkeit entsprechender Labordiagnostik und der Tatsache, dass nur ein Teil der Patienten pro-

fitieren kann, die pharmakogenetische Diagnostik nicht so genutzt wird, wie sie könnte. Entsprechend plädieren sie basierend auf der verfügbaren Evidenz für eine breitere Anwendung der Pharmakogenomik. Koutsouleris et al. zeigen am Beispiel von psychotischen Erkrankungen die Möglichkeiten der personalisierten Früherkennung und präventiver Behandlungsstrategien auf. Durch neue Ansätze mit Einsatz multivariater Modelle und maschineller Lernverfahren scheint es möglich, die phänomenologische Komplexität der Vor- und Frühstadien psychotischer Störungen in intermediäre Phänotypen aufzuteilen, die zu einer personalisierten Risikostratifikation und Therapieplanung eingesetzt werden könnten. In den folgenden beiden Beiträgen geht es um Ansätze, die zur Herstellung von Arzneimitteln für individuelle Patienten führen, die über einen stratifizierenden Ansatz hinausgehen. Vieths und Bieber berichten über personalisierte Ansätze in der Diagnostik und Therapie von Allergien. Die wichtigsten klinisch relevanten Allergene stehen heute in gereinigter Form als rekombinante Allergene zur Verfügung, die individuelle Sensibilisierungsmuster der betroffenen Patienten auf molekularer Ebene erfassen. Sie können als Grundlage für Aussagen zum Schweregrad und zur Prognose einer spezifischen personalisierten Immuntherapie genutzt werden. In laufenden klinischen Prüfungen wird dieser Ansatz überprüft. Müller-Berghaus et al. stellen die Besonderheiten in der Anwendung biologischer Arzneimittel heraus, deren inhärente Variabilität z. B. bei autologen, zellulären Therapien relevant ist. Neben der erwarteten Variabilität des biologischen Ausgangsmaterials kommt die individuelle Variabilität der Patienten als Spender der Zellen hinzu. In beiden Beiträgen wird betont, dass solche personalisierten Therapien für ganz individuelle Patienten neue Herausforderungen für klinische Prüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln darstellen und sich in der konzeptionellen Ausgestaltung solcher Studien wiederfinden werden. Die Bedeutung der Pharmakogenomik für die sichere Anwendung von Arzneimitteln wird von Lux et al. an 5 klinischen Beispielen aufgezeigt. In der Dis-

kussion um die personalisierte Medizin wird von vielen Autoren postuliert, dass dieser Bereich, nämlich die bessere Vorhersage und Prävention von Arzneimittelwechsel- und Nebenwirkungen, noch stärker in den Fokus der Forschungsaktivitäten gerückt werden sollte und man sich bisher zu sehr auf die bessere Wirksamkeit personalisierter Therapieansätze konzentriert hätte.

Uns schien es wichtig, die verschiedenen Ansätze und Entwicklungen sowie deren neue Herausforderungen in diesem Themenheft in wichtigen Aspekten darzustellen, und wir hoffen, dass wir damit zur Stärkung des Wissensstandes und zu einem breiteren Verständnis beitragen können. An dieser Stelle möchten wir die Gelegenheit nutzen, den Autoren der einzelnen Beiträge für ihr großes Engagement zu danken, und wünschen Ihnen, liebe Leser, ein informative und spannende Lektüre.

Ihre



K. Broich



T. Bieber

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. K. Broich
BfArM
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
53175 Bonn
Karl.Broich@bfarm.de



Prof. Dr. T. Bieber
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und
Allergologie,
Universitäts-Klinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25,
53105 Bonn
Thomas.Bieber@
ukb.uni-bonn.de

Interessenkonflikt. K. Broich und T. Bieber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bundesministerium für Bildung und Forschung (2013) Aktionsplan Individualisierte Medizin – Ein neuer Weg in Forschung und Gesundheitsversorgung. http://www.bmbf.de/pub/BMBF_Aktionsplan_IndiMed.pdf
2. Windeler J (2012) Individualisierte Medizin – unser (Un)Verständnis. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes (ZEFG)* 106: 5-10
3. Deutscher Ethikrat (2013): Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer? Tagungsdokumentation der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/tagungsdokumentation-personalisierte-medicin.pdf>
4. Brüggjenjürgen B, Kornbluth L, Ferrara JV, Willich SN (2012): Herausforderungen an die klinische Evaluation und Gesundheitsökonomie auf dem Weg zur personalisierten Medizin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 55:710–714