

Prof. Dr. med. Frank Jessen
Dr. med. Christoph Bug

VERSORGUNGS
monitor FORSCHUNG

Schriftenreihe Monitor Versorgungsforschung

Disease Interception

**Implikationen einer
frühen Diagnose und
Krankheitsunterbrechung für
Medizin und Gesellschaft**

Hrsg.: Jessen | Bug

Disease Interception

Implikationen einer
frühen Diagnose und
Krankheitsunterbrechung für
Medizin und Gesellschaft

Mit Beiträgen von

D. Berron | F. von Bohlen und Halbach | C. Bug | M. Danner |
E. Düzel | M. Hennrich | W. Hoffmann | F. Jessen |
F. Knieps | P. Langkafel | J.-M. Löhr | D. Matusiewicz |
S. Maul | M.-S. Raab | H. Rebscher | R. Roski |
D. Rujescu | C. Stallberg | A. Ullmann | J. Wasem |
J. Werner | J. Wiltfang | E. Winkler | I. Zwingmann |

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Frank Jessen
Direktor, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie Uniklinik Köln, Medizinische Fakultät
Kerpener Straße 62
50924 Köln
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE), Bonn / Köln

Dr. med. Christoph Bug
Medizinischer Direktor, Geschäftsführer
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson-Platz 1
41470 Neuss

Schriftenreihe:

Monitor Versorgungsforschung 2019

Verlag:

eRelation AG – Content in Health
Kölntaße 119
53111 Bonn

ISBN: 978-3-9814519-6-2

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Interviews:

Die Interviews wurden von MVF-Chefredakteur Peter Stegmaier geführt.

Hinweis:

Die Interviews und Autorenbeiträge geben die Meinung der jeweiligen Interviewten und Autoren wieder.

Lektorat:

Johann-Christoph Tiedeke sowie Mitarbeiter
der eRelation AG (Wolfgang Dame, Olga Gilbers,
Anke Heiser, Kerstin Müller, Jutta Mutschler)

Layout & Satz:

Riccardo Meusel, www.Buchlayout.net

Druck:

Flyeralarm GmbH
Alfred-Nobel-Str. 18
97080 Würzburg
Printed in Germany

Copyright:

Das Werk einschließlich aller Inhalte ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck oder Reproduktion (auch auszugsweise) in irgendeiner Form (Druck, Fotokopie oder anderes Verfahren) sowie die Einspeicherung, Verarbeitung, Vervielfältigung und Verbreitung mit Hilfe elektronischer Systeme jeglicher Art, gesamt oder auszugsweise, ist ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Verlags untersagt. Alle Übersetzungsrechte vorbehalten.

Das Werk inklusive aller Inhalte wurde unter größter Sorgfalt erarbeitet. Der Verlag und die Autoren übernehmen jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen. Druckfehler und Falschinformationen können nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Verlag und auch die Autoren übernehmen keine Haftung für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der Inhalte des Buches, ebenso nicht für Druckfehler. Es kann keine juristische Verantwortung sowie Haftung in irgendeiner Form für fehlerhafte Angaben und daraus entstandenen Folgen vom Verlag bzw. den Autoren übernommen werden.

Für die Inhalte von den in diesem Buch angegebenen Internetseiten sind ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich. Der Verlag und die Autoren haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten und können dafür keine Haftung übernehmen.

Inhaltsverzeichnis

Disease Interception – große Chancen und ebensolche Herausforderungen für die Medizin der Zukunft	5
<i>Vorwort von Prof. Dr. med. Frank Jessen</i>	
Kühne Hoffnung: Disease Interception	11
<i>Editorial von Prof. Dr. Reinhold Roski</i>	
Das Paradigma der Disease Interception aus Patientensicht	17
<i>Dr. Martin Danner</i>	
Ethische Überlegungen zur Disease Interception	27
<i>Prof. Dr. med. Dr. phil. Eva Winkler</i>	
Gedanken zum Arzt-Patienten-Verhältnis im Kontext der Disease Interception	39
<i>Prof. Dr. med. Jochen A. Werner</i>	
Chancen der Disease Interception in der Onkologie	51
<i>Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab</i>	
Perspektiven der Alzheimer-Therapie	61
<i>Prof. Dr. med. Dan Rujescu, Dr. med. Stephan Maul</i>	
Blutbasierte Diagnostik der präklinischen Alzheimerdemenz: Rekrutierungshilfe für klinische Studien zur Disease Interception beim Morbus Alzheimer	69
<i>Prof. Dr. med. Jens Wiltfang</i>	
Digitales Monitoring von spezifischen kognitiven Beeinträchtigungen in der frühen Alzheimer-Erkrankung	79
<i>Dr. David Berron, Prof. Dr. med. Emrah Düzel</i>	
Disease Interception – Onkologie & Genetik: Evidenzbasierte Interception für Prävention und Therapie	93
<i>Dr. Friedrich von Bohlen und Halbach, Prof. Dr. Johannes-Matthias Löhr</i>	
Sind Daten das Stethoskop des 21. Jahrhunderts?	101
<i>Dr. med. Peter Langkafel</i>	

Chancen und Herausforderungen der Disease Interception für demenzielle Erkrankungen aus Sicht der Versorgungsforschung 119

Prof. Dr. med. Wolfgang [Hoffmann](#), Prof. Dr. Ina [Zwingmann](#)

Betrachtung der Disease Interception aus gesundheitsökonomischer Sicht 133

Prof. Dr. David [Matusiewicz](#)

Disease Interception: Mehr als eine therapeutische und systemische Innovation – ein Paradigmenwechsel für unser Gesundheitssystem 147

Prof. Dr. rer.pol. Jürgen [Wasem](#)

„Wenn man davon ausgeht, dass sich die Prävalenz von Alzheimer bis zum Jahr 2050 weltweit verdreifachen wird, können wir vor einer Chance wie Disease Interception nicht die Augen verschließen“ 159

Interview mit Michael [Henrich](#), MdB

„Disease Interception bietet die Chance, dass insbesondere im Alter auftretende Krankheiten wie Demenz, Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen künftig besiegbar sein könnten“ 167

Interview mit Prof. Dr. Andrew [Ullmann](#), MdB

„Das Gesundheitssystem muss sich weniger auf die kurative Tätigkeit, mehr auf die Vorbeugung ausrichten“ 171

Interview mit Franz [Knieps](#)

„Disease Interception: Schaden- und Nutzenpotenzial bleiben das Maß der Dinge“ 185

Interview mit Prof. Dr. h.c. Herbert [Rebscher](#)

Disease Interception als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung? – Juristische Herausforderungen und Perspektiven 199

Dr. Christian [Stallberg](#), LL.M. (Cambridge)

Disease Interception: Die Vision Realität werden lassen 219

Ausblick von Dr. med. Christoph [Bug](#)

Autoren 223

Index 237

Disease Interception – große Chancen und ebensolche Herausforderungen für die Medizin der Zukunft



**Prof. Dr. med.
Frank Jessen**

Direktor der Klinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie der Uniklinik
Köln.

Krankheiten erkennen und aufhalten, bevor sie ausbrechen, ist eine faszinierende Vorstellung. Konsequenz zu Ende gedacht, könnte dies ein Leben in Gesundheit bis ins hohe Alter bedeuten. Das wäre nicht nur für den einzelnen Menschen, sondern auch für die immer älter werdenden Gesellschaften ein Segen. Das Konzept der Disease Interception hat genau dies zum Ziel. Unter Disease Interception wird der Nachweis der Entwicklung einer Krankheit mittels diagnostischer Biomarker bei klinisch gesunden Menschen und die nachfolgende Unterbrechung der Erkrankung durch effektive Therapie verstanden, wodurch das symptomatische Stadium der Krankheit gar nicht erst erreicht wird.

Damit unterscheidet sich Disease Interception von Prävention, die auf Verhinderung von Erkrankungen abzielt, sowie von der reinen Früherkennung, da Disease Interception immer auch eine effektive Therapie beinhaltet. Besonders vielversprechend ist dieser Ansatz bei Erkrankungen, die im vollen Ausprägungsstadium zu großem Leid führen und nur unzureichend behandelbar sind. Beispiele hierfür sind verschiedene Krebsformen und die Alzheimer-Krankheit.

In dem vorliegenden Buch aus der Schriftenreihe von „*Monitor Versorgungsforschung*“ wird das Konzept der Disease Interception in bisher einmaliger Form von verschiedenen Seiten beleuchtet. Hierbei wird einerseits deutlich, dass es bereits heute Ansätze der Disease Interception in der Versorgung gibt. Andererseits sind aber auch noch große Herausforderungen im medizinischen Sinn, auf rechtlicher und ethischer Ebene sowie in Bezug auf Kosten und deren Erstattung zu bewältigen, bevor Disease Interception als breites medizinisches Konzept einföhrbar ist.

Grundsätzlich stellt sich zunächst die Frage, ob Disease Interception überhaupt mit dem medizinischen Ansatz und der Gesundheitsfürsorge, insbesondere im Kontext einer solidarischen Finanzierung von Gesundheitsleistungen, vereinbar ist. Hierfür spricht zunächst eindeutig das Menschenrecht auf Gesundheit und deren Erhalt, welches von der WHO eingefordert wird. Damit verbunden ist die Frage, was unter dem Begriff *Krankheit* verstanden wird. Sozialrechtlich ist der Begriff in Deutschland nicht ausdefiniert, was auch dem Umstand Rechnung tragen soll, dass das Konzept *Krankheit* Entwicklungen unterliegt, die wissenschaftlich, aber auch gesellschaftlich bestimmt werden. Grundsätzlich gilt für Disease Interception, dass der Begriff der *Krankheit* von dem Auftreten klinisch erkennbarer Symptome oder Einschränkungen unabhängig sein muss.

Das Potenzial, welches in einer Entkopplung der Definition einer Krankheit von der Notwendigkeit des Vorliegens eines Symptoms liegt, wird am Beispiel des Screenings auf verschiedene Tumore, wie z. B. Prostata- oder Darmkrebs, deutlich. Diese Erkrankungen werden im idealen Fall durch technische Untersuchungen bzw. Biomarkerbestimmungen identifiziert und in einem asymptomatischen Stadium kurativ behandelt. Würde man auf das Entstehen von Symptomen warten, käme die Therapie häufig zu spät. Auch im Fall des asymptomatischen *Smoldering Myeloma* kann eine Behandlung bei bestimmten Patienten zu einer Verzögerung des Organbefalls und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen. Bei der Alzheimer-Krankheit wurde im letzten Jahr zunächst noch auf Ebenen von Forschungskriterien eine ausschließlich Biomarker-basierte Definition der Erkrankung eingeführt, die das vollständig asymptomatische Stadium umfasst. Man kann nach diesen Kriterien also eine Alzheimer-Krankheit diagnostizieren (und zukünftig hoffentlich wirksam behandeln), bevor kognitive Beeinträchtigungen vorliegen.

Eine der vielen großen Herausforderungen im Zusammenhang mit Disease Interception ist die Wahl der richtigen Zielgruppen. Diese hängt wesentlich von der Art des verwendeten diagnostischen Biomarkers ab. Je höher die Sensitivität und Spezifität eines Markers, desto besser. Entscheidend sind aber auch die positiven und negativen prädiktiven Werte, die beide von der Prävalenz einer Erkrankung in der jeweiligen Grundgesamtheit abhängen. Es kann also sein, dass ein Test mit einer hohen prädiktiven Wertigkeit in einem risikoangereicherten Setting (z. B. in Spezialambulanzen) eine Erkrankung im hausärztlichen Setting deutlich unsicherer nachweist und zu mehr falsch-positiven Resultaten führt. Da die Diagnose einer schwerwiegenden Erkrankung zu erheblichen psychischen Belastungen führt, müssen falsch-positive Ergebnisse vermieden werden. Eine

Anwendung von Disease Interception bei Personen mit ausgeprägtem Risiko kann die Gefahr falsch-positiver Befunde reduzieren und spart diagnostische Ressourcen. Die ersten Zielgruppen für neue Indikationen der Disease Interception werden deshalb wahrscheinlich Hochrisiko-Gruppen sein. Durch die rasante Entwicklung neuer Krankheitsmarker im Blut wie im Fall der Alzheimer-Krankheit oder durch mobile Technologien, wird die Identifikation von Risikogruppen zunehmend jedoch auch in der breiten Bevölkerung möglich sein.

Damit verwandt ist die Frage, mit welcher Wahrscheinlichkeit grundsätzlich das Auftreten der symptomatischen Phase einer Erkrankung mit einem jeweiligen Biomarker vorausgesagt werden kann. Im theoretischen Ansatz der Disease Interception würde ein Biomarker dies mit vollständiger Sicherheit tun. In der Realität der komplexen Biologie der meisten Erkrankungen sind aber manchmal nur Wahrscheinlichkeitsaussagen von z. B. 50 % oder 75 % in einem definierten Zeitraum möglich. In Abhängigkeit von Risiken und Kosten einer möglichen Therapie muss ein Konsens darüber gefunden werden, welche prädiktive Wahrscheinlichkeit für eine Disease Interception bei einer einzelnen Krankheit akzeptabel ist. Dies ist darin begründet, dass eine risikoreiche beziehungsweise teure Behandlung eines falsch-positiven Falls kritisch zu sehen ist. Dagegen kann der Einsatz einer Therapie, die selbst bei der Mitbehandlung von falsch-positiven Fällen nahezu keine Risiken und auch nur geringe Kosten verursacht, gerechtfertigt sein. Dies würde dem heutigen Einsatz von z. B. Cholesterinsenkern in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ähneln.

Ein weiterer Aspekt der Anwendung von Biomarkern bei beschwerdefreien Personen ist, dass Krankheiten in Bezug auf ihren konkreten Verlauf im Einzelfall oft nicht sicher abgeschätzt werden können. Neben der Frage, ob grundsätzlich mit ausreichender Sicherheit vorausgesagt werden kann, ob ein Krankheitsprozess symptomatisch wird oder nicht, haben Aussagen zur Dynamik der Symptomentwicklung erhebliche Konsequenzen, insbesondere bei Erkrankungen im höheren Lebensalter. Bei einem symptomfreien Intervall von bis zu 20 Jahren wie bei der Alzheimer-Krankheit ist es nicht sicher, ob ein Mensch, bei dem im Alter von 70 Jahren Amyloid-Pathologie diagnostiziert wird, eine Demenz entwickelt, bevor er verstirbt. Solche prädiktiven Unsicherheiten müssen bedacht werden, insbesondere wenn, wie oben ausgeführt, risikoreiche oder auch teure Therapien im Kontext von Disease Interception eingesetzt werden.

Der patientenbezogene Nutzen von Disease Interception wird unter ökonomischen, aber auch ethischen Gesichtspunkten beurteilt werden müssen. Bei genauer Betrachtung wird deutlich, dass die Grundlagen der heutigen Verfahren

des AMNOG zur Nutzenbewertung in Form von randomisierten, kontrollierten Studien mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet erscheinen, den möglichen Nutzen von Disease Interception zu bewerten. Ein wesentlicher Grund ist, dass bei vielen Erkrankungen, wie z. B. bei der Alzheimer-Krankheit, sehr lange Therapieverläufe erforderlich sind, um eine Verzögerung der Symptomentwicklung aus der präklinischen Phase heraus darzustellen und die Überlegenheit gegenüber einer Kontrollbedingung nachzuweisen. Aktuell wird Disease Interception nach der hiesigen Definition z. B. in der US-amerikanischen A4-Studie untersucht, bei der Amyloid-positive, kognitiv unbeeinträchtigte Personen über 42 Wochen mit einem Antikörper gegen Amyloid behandelt werden.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgen die GENERATION-Studien (Sponsor: Novartis), bei denen Personen mit sehr hohem oder erhöhtem genetischen Risiko plus Amyloid-Nachweis einen Beta-Sekretasehemmer über 5-8 Jahre zur Amyloidreduktion erhalten. Die Zielkriterien der genannten Studien sind jeweils das Hinauszögern und eventuell Verhindern einer kognitiven Verschlechterung bei den zu Beginn unbeeinträchtigten Personen im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung. Eine weitere Frage betrifft in diesem Zusammenhang die Wahl des Endpunktes, der den patientenbezogenen Nutzen abbilden soll (Reicht eine kognitive Skala?) und welche Effektstärken erforderlich sind, um neben Wirksamkeit auch einen Patientennutzen zu belegen.

Weitere zentrale Fragen stellen sich in Bezug auf die zu erhebenden diagnostischen Daten. Es ist heute möglich, mit wenig Aufwand das gesamte Genom eines Menschen zu sequenzieren. Dies eröffnet die Möglichkeit, seltene Gene mit hoher Krankheitsrelevanz zu identifizieren. Einzelne Befunde können dabei zu erheblichen Konsequenzen führen, wie z. B. die Entfernung des Brustdrüsengewebes von Angelina Jolie als Folge der Kenntnis über eine Mutation im BRCA-Gen und eine positiven Familienanamnese für Brustkrebs.

Werden wir in Zukunft das gesamte Genom der gesunden Menschen sequenzieren und breite Biomarkerpanels anwenden, um mit Disease Interception zahlreiche Erkrankungen auszuschalten? Wie umfassend werden medizinische Eingriffe und Behandlungen bei symptomfreien Personen sein? Werden wir eines Tages auch das Genom der Keimbahn sequenzieren? Können sich vor dem Hintergrund der technologischen Entwicklungen die Grundsätze der Datensparsamkeit und der Zweckbindung halten?

Mit der Datengenerierung und dem Wissen darum sind bei beschwerdefreien Personen auch arbeits- und versicherungsrechtliche Effekte verbunden, die

bedacht und adressiert werden müssen. Es darf kein Zwang entstehen, bestimmte Untersuchungen durchführen zu lassen, und auch das Recht auf Nicht-Wissen muss gewahrt bleiben.

Es bleibt abzuwarten, inwiefern Algorithmen und *Deep Learning* künftig die medizinische Diagnostik bestimmen, Prognosen stellen und Behandlungen steuern werden. Wenn es soweit ist, müssen die Fragen, welche Daten zur Verfügung gestellt werden können und müssen, wie die Einwilligung zu gestalten ist und wie die Daten geschützt werden, in einem weit größeren Umfang diskutiert werden.

Eine Hoffnung von Disease Interception ist die Ersparnis von Kosten durch die Verhinderung schwerer, behandlungsbedürftiger Krankheitsstadien. Im Fall einer frühen Intervention bei der Alzheimer-Krankheit mit dem Erhalt der Selbstständigkeit kann diese Rechnung aufgehen. Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass andere Erkrankungen vermehrt auftreten können, nachdem eine Krankheit beherrscht wird (*competing risk*). Grundsätzlich erscheinen in Abhängigkeit von Therapiekosten, Effektivität der Therapie, Behandlungszeiträumen, konkurrierenden Risiken und weiteren Variablen sowohl positive wie negative Kostenszenarien möglich.

Verwandt hiermit ist die Frage, inwiefern Krankenkassen Kosten für Disease Interception übernehmen müssen. Grundsätzlich zahlen Kassen Maßnahmen zur Verhütung bzw. zur Verhinderung des Fortschreitens von Krankheiten, zur Früherkennung und zur Vorsorge. Disease Interception würde sich hier einfügen lassen. Gleichzeitig ist aber bei einem erfolgreichen Disease Interception-Ansatz die Frage des Ausgleichs zwischen den Kassen durch den Morbi-RSA zu klären, der die Kassen für gesunde Versicherte nicht belohnt. Es müssen also wahrscheinlich gesetzliche Anreize geschaffen werden, damit Disease Interception von Krankenkassen unterstützt werden kann.

Letztlich ist es der Patient, der in Maßnahmen zur Disease Interception einwilligen muss. Nach Definition handelt es sich bei Disease Interception um symptom- und beschwerdefreie Personen, die mit Wirkungen und Nebenwirkungen von Diagnostik und Therapie, aber auch mit Wahrscheinlichkeitsaussagen von Krankheitsverläufen und Therapieeffekten konfrontiert werden. Es ist zu befürchten, dass viele Menschen, aber auch aufklärende Ärzte die Komplexität der Information nur schwer verdauen und bewerten können. Daher steigen mit Disease Interception auch die Anforderungen an Risikokommunikation und Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung und bei Anbietern von entsprechenden Leistungen massiv an. Sollte sich Disease Interception in der Zukunft zu einem Standard in

der Medizin entwickeln, sind Kampagnen zur Aufklärung der Bevölkerung über dieses Konzept erforderlich. Ebenso müssen die Techniken und Hilfen zur Unterstützung eines *Shared Decision-Prozesses* erheblich erweitert werden.

Bei allen Herausforderungen, die in den Artikeln dieses Heftes in prägnanter Form herausgearbeitet werden und hier kursorisch angerissen wurden, ist das Konzept der Disease Interception die große Chance der Zukunft und hat das Potenzial, nach Jahrhunderten der Medizin als etablierter „Reparaturbetrieb“, wie Prof. J.A. Werner in seinem Beitrag schreibt, ein neues Kapitel aufzuschlagen.



Kühne Hoffnung: Disease Interception



**Prof. Dr.
Reinhold Roski**

Herausgeber von „Monitor Versorgungsfor-
schung“ und Professor
für Wirtschaftskommuni-
kation im Fachbereich
Informatik, Kommunika-
tion und Wirtschaft der
Hochschule für Technik
und Wirtschaft Berlin.

Auf Deutsch erschien Obamas Buch „The Audacity of Hope“, in dem er vor Beginn seiner Amtszeit als US-Präsident seine Ansichten und Standpunkte beschrieb, 2007 unter dem Titel „Hoffnung wagen: Gedanken zur Rückbesinnung auf den American Dream“. Den Originaltitel, genauer übersetzt mit „Die Kühnheit der Hoffnung“ lud er emotional noch weiter auf, indem er 2008 während seiner Präsidentschafts-Kampagne die Zauberworte „Yes we can“ prägte, die durchaus als Antwort auf Martin Luther Kings „I have a dream“ aus dem Jahre 1963 verstanden wurden.

Gibt es so eine kühn-hoffnungsvolle Vision auch für das deutsche Gesundheitswesen? Ja, die gibt es. Zurzeit gelingt es mit vielen Milliarden Euro pro Jahr ganz gut, die Folgen von Krankheiten einzudämmen oder – was selten, aber inzwischen wie bei Hepatitis C immer öfter gelingt – so ziemlich zu beseitigen. Aber das reicht nicht.

Zwar stieg die Lebenserwartung in den OECD-Ländern seit Mitte des 20. Jahrhunderts um 10 Jahre auf heute 80,6 Jahre und hat sich damit in Deutschland seit Ende des 19. Jahrhunderts mehr als verdoppelt. Das ist ohne Zweifel ein grandioser Erfolg, der allerdings nur zum geringeren Teil dem Gesundheitssystem allein zuzuschreiben ist. Zum größeren Teil sind verbesserte Hygiene, bessere Ernährung und gesündere Wohn- und Lebenssituationen sowie verbesserte Arbeitsbedingungen- und -umfelder die Ursachen. Japan liegt bei der aktuellen Lebenserwartung mit 83,9 Jahren an der Weltspitze, Lettland laut Angaben des OECD-Reports 2017 mit 74,6 Jahren hinten. Deutschland liegt im guten Mittelfeld.

Müssen wir uns da nicht ganz offen und ehrlich fragen: Reicht dieses Ergebnis im guten Mittelfeld, wenn wir weltweit mit am meisten ausgeben? Die Ausgaben für

Gesundheit betragen – so die letztverfügbaren Zahlen des Statistischen Bundesamtes – im Jahr 2017 immerhin 375,6 Milliarden Euro, das sind 4.544 Euro je Einwohner. Und die Ausgaben steigen von Jahr zu Jahr, die Steigerung betrug 2017 4,7% oder 16,9 Milliarden Euro gegenüber 2016. Der Anteil der Ausgaben am Bruttoinlandsprodukt lag 2017 bei 11,5%. Damit leisten wir uns von allen 28 EU-Staaten nach Frankreich den zweithöchsten Anteil. Nur die Schweizer und Amerikaner geben noch mehr aus, wie die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) in ihrem Ländervergleich 2017 auflistete.

In diesem Mittelfeldplatz für 375,6 Milliarden Euro steckt ganz viel Anstrengung und eine große Leistung unseres Gesundheitssystems. Das wollen wir nicht kleinreden. Um aber jetzt noch wirklich weiterzukommen und große Fortschritte zu erzielen, brauchen wir einen Paradigmenwechsel. Und dafür gibt es eine kühn-hoffnungsvolle Vision.

Die Abwesenheit von Krankheit und Gebrechen reicht einfach nicht. Wir sollten die Vision von einem möglichst langen Leben bei möglichst optimalem körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefinden zu verwirklichen versuchen. Diese Vision haben schon die Gründerväter der Weltgesundheitsorganisation (WHO) formuliert. Nicht nur die Krankheiten heilen, sondern es nicht zu Krankheiten kommen lassen. Krankheiten verhüten und vermeiden ist das Ziel. Diese Vision meint der Begriff Disease Interception; er will Krankheiten möglichst aufhalten, bevor sie tatsächlich symptomatisch werden.

Im deutschen Grundgesetz gibt es das Grundrecht „auf Leben und körperliche Unversehrtheit“ (Art. 2, Abs. 2, Satz 1). Dieses Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit beinhaltet, Krankheiten möglichst abzuwehren und gar nicht entstehen zu lassen. Das ist eine kühn-hoffnungsvolle Vision für eine künftige Gesundheitsversorgung, die wesentlich besser ist als heute. Diese Vision, das Leben möglichst ohne Krankheit zu führen, sollte ein zukunftsfähiges Gesundheitssystem anstreben – und seine Mittel entsprechend einsetzen. Der Schwerpunkt müsste sich von der kurativen Versorgung stärker auf Gesundheitsvorsorge, Früherkennung und Prävention verlagern.

Die beginnende Diskussion dieser Vision der Disease Interception bezeichnet Franz Knieps, unter Ulla Schmidt acht Jahre lang Staatssekretär im Bundesgesundheitsministerium, als eine „strukturverwechende“. Und das ist positiv gemeint. Er ist der Überzeugung, dass sich unser Gesundheitssystem permanent neu legitimieren und hinterfragen muss, weil es sonst Gefahr läuft, in eine

„sklerotische Erstarrung“ zu verfallen. Es täte nach Ansicht von Knieps, heute Vorstand des BKK Dachverbands, „unserer Gesellschaft und insbesondere dem Gesundheitssystem ganz gut, intellektuell die Grenzen auszutesten, indem man anhand eines Modells, wie dem der Disease Interception, diskutiert, wohin sich die Gesellschaft entwickeln will“.

In Deutschland gibt es zwar einen Masterplan „Energiewende – Wärme neu gedacht“, weil der Wärmesektor mehr als die Hälfte des gesamten Energieverbrauchs der Bundesrepublik ausmacht. Aber warum gibt es keinen Masterplan für das Mega-Thema Gesundheit? In der WHO-Strategie Europa 2020 richtet sich die Aufmerksamkeit auf das Thema Gesundheit, in Deutschland aber nicht genügend. Dabei verbraucht Deutschland Energie pro Jahr für „nur“ rund 200 Milliarden Euro; unser Gesundheitssystem gibt aber 375,6 Milliarden Euro aus, vor allem für die kurative Versorgung. Im Gesundheitssystem liegt der größere Hebel, um damit mehr zu bewirken und zum Wohlbefinden der Menschen, zu ihrem Glück deutlich beizutragen.

Es wäre doch ohne Zweifel viel richtiger, statt des allgemein hingegenommenen Normalzustands von Krankheit und ihrer Behandlung zu einem wesentlich erstrebenswerteren Wunschzustand verhinderter Krankheit zu kommen. Wie viel glücklicher würden Menschen werden, wenn sie auf diese Weise „einfach“ gesund sind. Und wenn es nicht vollständig gelingt, so muss doch mindestens das derzeitige Ausmaß der Krankheitslast unserer Population deutlich gesenkt werden. Auch das wäre schon ein großer Schritt.

Nur wie geht das genau? Da wird es interessant! Und dazu empfehle ich, dieses Buch zu lesen. Klar ist: Es braucht große Anstrengungen bei Forschung & Entwicklung, aber besonders auch einen fairen Umgang zwischen allen Stakeholdern. Und vor allem anderen: Das wirkliche Wollen, neue Ideen zuzulassen und ihnen eine faire Chance zu geben, um in der Zukunft das System von Krankheitsbehandlung auf Krankheitsvorsorge und -verhinderung, eben auf Gesundheit auszurichten. Im Sinne des „pursuit of happiness“, des Strebens nach Glück, das in der amerikanischen Verfassung steht; und für ein besseres Leben und verbesserte körperliche Unversehrtheit im Sinne unseres Grundgesetzes wäre das ein wirklich großer Fortschritt. Für jeden einzelnen von uns, und auch für die Gesellschaft als Ganzes.

Denn auch unsere Gesellschaft als Ganzes beruht auf Gesundheit. Gesundheit ist „eine funktionale Voraussetzung von Gesellschaft“, so schrieb 1967 der Soziologe Talcott Parsons in seinem Buch „Der Kranke in der modernen Gesellschaft“.

Denn Gesundheit ist ein „Zustand optimaler Leistungsfähigkeit eines Individuums, für die wirksame Erfüllung der Rollen und Aufgaben, für die es sozialisiert worden ist“. Das Gleiche hatte 1945 der Industrielle Henry John Kaiser im Sinn, der eine eigene Krankenversicherung unter dem Namen Kaiser Permanente gründete, um seine Angestellten im Krankheitsfall besser abzusichern: einen Überlebensvorteil für das Unternehmen und die Gesellschaft. „Because health isn't an industry. It's a cause.“



Disease Interception aus der Perspektive von Betroffenen, Ärzten und der Ethik



Das Paradigma der Disease Interception aus Patientensicht

Dr. Martin Danner

„Der Gesunde hat viele Wünsche, der Kranke nur einen“ – dieses geflügelte Wort beschreibt den Blickwinkel der Patientinnen und Patienten auf das Thema „Gesundheit“ mit bestechender Klarheit. Menschen mit (chronischen) Erkrankungen sehnen sich in erster Linie natürlich Heilung herbei. Wenn dies nicht möglich ist, dann zumindest die Bekämpfung oder Linderung der Krankheits-symptome und, wenn selbst dies nicht möglich ist, dann zumindest die Verhin-derung der Verschlechterung des Krankheitsbildes. Das Konzept der Disease Interception fügt der einfachen Dichotomie des „Gesund-“ oder „Krank“-Seins eine neue Perspektive hinzu.

Dank des wissenschaftlichen Fortschritts kann die Medizin bereits heute für viele Indikationsgebiete individuelle Veränderungen im menschlichen Körper nachweisen, bevor sich die Erkrankung in klinischen Symptomen manifestiert. Eine besondere Rolle kommt hier Biomarkern zu, die Vorstufen von krankmachenden Veränderungen anzeigen können. Es kann aber auch darum gehen, ein individu-elles genetisches Risiko der Patientin oder des Patienten zu erkennen, das mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit den Beginn eines Krankheitsprozesses voraussagen kann.

Die Idee des Disease Interception setzt hier an: Schon vor der klinischen Mani-festation sollen therapeutische Optionen geschaffen werden, um den Krankheits-prozess aufzuhalten, zu verzögern oder gar umzukehren. Etwas euphemisch wird teilweise gar von der „Vision von einer Welt ohne Krankheiten“ gesprochen.¹

Es mag niemanden überraschen, dass eine solche Vision, beziehungsweise die Idee der frühestmöglichen Verhinderung von Krankheitsverläufen, der sehn-lichste Wunsch aller betroffenen Patientinnen und Patienten ist. Andererseits wäre es verfrüht, den vorliegenden Beitrag mit dieser grundlegenden Feststellung zu beenden. Die Dinge liegen etwas komplizierter.

1 I. Zemzoom: Interview: Die Vision von einer Welt ohne Krankheiten, FAZ v. 21.09.2018

Was ist der konkrete Anlass für Disease Interception?

Zunächst muss konstatiert werden, dass wir uns hier mit Situationen beschäftigen, in denen sich die Erkrankung noch nicht in klinischen Symptomen manifestiert hat. Weder der betroffene Mensch noch potenzielle Behandlerinnen und Behandler wissen also im Ausgangspunkt, dass ein Krankheitsbild im Raum steht. Im Grunde genommen haben wir es somit zunächst weder mit einem Patienten noch mit einem Behandler im klassischen Sinne zu tun. Notwendig ist daher ein *Verdachtsmoment*, das den Anlass setzt, um überhaupt Biomarker oder genetische Prädispositionen des jeweiligen Individuums zu erheben.

Eine Extremposition zu dieser Frage kann natürlich sein, dass doch jeder irgendwelche Krankheitsrisiken in sich trägt, so dass im Grunde genommen ein „Generalverdacht“ bei jeder Bürgerin und jedem Bürger anzunehmen sei. Solch eine Position führt dann sehr schnell zum Wunsch nach einer Vollerhebung aller Biomarker beziehungsweise genetischen Risikokonstellationen bei der Bevölkerung. Dieser Forderung steht sicherlich – zumindest aktuell noch – die fehlende praktische Umsetzbarkeit entgegen. Auch in ethischer und rechtlicher Hinsicht ist aber die Vision einer derart gläsernen Bevölkerung mehr als zweifelhaft. Hierauf wird noch zurückzukommen sein.

Lehnt man die Extremposition eines „Generalverdachts“ ab, dann fällt die Diskussion ganz automatisch auf das übliche Paradigma des „Erkrankungsrisikos“ zurück: Das Verdachtsmoment, das den Anlass setzt, Biomarker oder genetische Prädispositionen bei einem Individuum zu erheben, ist das erhöhte Erkrankungsrisiko der betreffenden Person.

Da sich das Risiko aus dem Produkt von Wahrscheinlichkeit x Schaden ergibt, kann das individuelle Erkrankungsrisiko eines Individuums nie einfach per se bestimmt werden, sondern muss aus allgemeinen Wahrscheinlichkeits- und Schadensaussagen abgeleitet werden.²

Am augenfälligsten ist dies in der Medizin dann, wenn man beispielsweise einem 75-Jährigen ein bestimmtes altersbedingtes Erkrankungsrisiko zuschreibt, dabei aber auf Statistiken zurückgreift, die auf der Basis einer Vielzahl von Patientendaten zeigen, dass ein bestimmtes Erkrankungsrisiko in einer bestimmten Altersgruppe im Vergleich zu anderen Altersgruppen signifikant erhöht ist.³

² Vgl. zum Risikobegriff P.M. Wiedemann et al.: Das Forschungsgebiet „Risiko-Kommunikation“, S. 3.

³ Klarstellend auch für das Beispiel der BRCA1- und BRCA2-Mutationen: A. Schroeder: Das Recht auf Nichtwissen, S. 45 ff.

Ist Disease Interception eine Form der Früherkennung von Krankheiten?

Genau solche Überlegungen sind Gegenstand der Diskussion, wenn es um Screenings zur Früherkennung von Erkrankungen geht. Aus Patientensicht wird dann gefragt, ob es Erkenntnisse gibt, wonach eine Patientengruppe, der das Individuum angehört, statistisch mit einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko belastet ist. Dann kommt ein Screening für diese Gruppe in Betracht. Des Weiteren kommt es darauf an, ob ein Test mit einer hinreichend belegten Sensitivität und Spezifität existiert, um eine Erkrankung frühzeitig zu erkennen, und ob sich an ein positives Testergebnis eine hierauf aufbauende therapeutische Option anschließen kann.⁴

All diese Fragen können aus Patientensicht dann jeweils durchaus kontrovers diskutiert werden, was beispielsweise die Debatte zum Sinn und Unsinn des Mammographie-Screenings eindrucksvoll zeigt.

Wenn man so will, wird die Durchführung des Tests/ des Screenings für die Patientin oder den Patienten dann ihrer- oder seinerseits zum Risiko: Wie hoch ist das Risiko durch falsch-positive/ falsch-negative Befunde in die Irre geleitet zu werden? Wie hoch ist das Risiko, durch eine Nichtteilnahme am Screening die Chance auf Früherkennung zu vertun?

Wären Früherkennung und Disease Interception gleichzusetzen, dann müsste man all diese Fragen auch zur Disease Interception stellen.

Handelt es sich bei der Befunderhebung im Rahmen der Disease Interception also um Früherkennung im klassischen Sinn?

Hierzu wird folgende Unterscheidung angeboten: „Die Prävention setzt mit oft geringer Berücksichtigung des individuellen Erkrankungsrisikos auf die allgemeine vorbeugende Behandlung einer großen Gruppe von Menschen zur Vermeidung beziehungsweise frühzeitigen Erkennung einer Erkrankung. Dies geschieht beispielsweise durch präventive Impfungen oder Vorsorgeuntersuchungen. Ganz einfach gesagt: Prävention richtet sich an alle.

Disease Interception basiert auf einer individuellen Diagnose sowie der Identifizierung und medizinischen Überwachung von Menschen mit einem sehr hohen Erkrankungsrisiko. Erst wenn bei einem Betroffenen aufgrund einer genetischen Disposition, einer somatisch-genotypischen Mutation oder von Umwelteinflüs-

⁴ Siehe exemplarisch die tragenden Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bewertung des iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening vom 21.04.2016, S. 3 ff.

sen symptomfreie Veränderungen festgestellt werden, hat die Übergangsphase begonnen und Maßnahmen zur Unterbrechung des krankmachenden Prozesses können eingesetzt werden. Disease Interception richtet sich damit an eine identifizierbare Hochrisiko-Gruppe, die Gefahr läuft, in absehbarer Zeit schwer zu erkranken.⁵

Zwischen Früherkennung und Disease Interception besteht somit ein gradueller Unterschied: Wie wir gesehen haben, beziehen sich Früherkennungsmaßnahmen auch nicht auf „alle“, sondern auf Personengruppen mit einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko. Bei der Disease Interception sind die Auswahlkriterien hingegen spezifischer.

Früherkennungsmaßnahmen machen nur dann Sinn, wenn Tests mit einer hinreichenden Sensitivität und einer hinreichenden Spezifität vorhanden sind, sowie therapeutische Optionen, die an die Erkenntnisgewinnung anknüpfen können.

Bei der Disease Interception muss die Testgüte dadurch sichergestellt sein, dass der Kausalzusammenhang zwischen genetischer Disposition beziehungsweise somatisch-genotypischer Mutation beziehungsweise vorhandenen Umwelteinflüssen und dem Einsetzen des Krankheitsverlaufs mit hinreichender Sicherheit nachgewiesen ist.

Weist ein Befund eine 70 %-ige Wahrscheinlichkeit für das Einsetzen eines Krankheitsverlaufs auf, dann besteht gleichzeitig das Risiko, dass eine therapeutische Option, die an die Befunderhebung anknüpft, mit 30 %-iger Wahrscheinlichkeit unnütz ist. Ist die therapeutische Option mit Nebenwirkungen verbunden, besteht sogar die 30 %-ige Wahrscheinlichkeit einer Schädigung.

Eckpunkte eines Interception-Assessments

Was folgt aus alledem für die Situation der Patientin oder des Patienten? Wir brauchen einen Orientierungsrahmen zur Bewertung einzelner Disease Interceptions.

- ▶ Schon der Frage, wie eine „Hochrisiko-Gruppe“ definiert wird, kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Die in der Wissenschaft hierfür aufgeführte Begründung muss der Patientin beziehungsweise dem Patienten laienverständlich dargestellt werden.

⁵ I. Zemzoum, a. a. O.

- ▶ Der prädiktive Aussagegehalt einer Befunderhebung zum Zwecke der Disease Interception (analog zur Testgüte bei der Früherkennung) muss mit hinreichender Evidenz hinterlegt sein. Auch dies muss der Patientin oder dem Patienten laienverständlich dargestellt werden.
- ▶ Der Patientin beziehungsweise dem Patienten muss transparent dargestellt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Befunderhebung zum Zwecke der Disease Interception für sie oder ihn eine therapeutische Option eröffnen kann.⁶
- ▶ Auf der Basis der vorstehenden Informationen muss dann die individuelle Patientin oder der individuelle Patient eine individuelle Abwägungsentscheidung zu den Benefit-Risk Tradeoffs der jeweiligen Disease Interception treffen.^{7,8}
- ▶ Diese Entscheidung kann ihr oder ihm auch nicht von Behandlerinnen beziehungsweise Behandlern oder durch Nutzung abstrakter Patientenpräferenzstudien abgenommen werden, da es auch um individuelle Lebenssituationen und Wertüberzeugungen geht.⁹

Die besondere Bedeutung der Patientenautonomie

Trotz des Umstandes, dass Disease Interception vor der klinischen Manifestation einer Erkrankung ansetzt, handelt es sich doch um einen medizinischen Eingriff, in den von der Patientin beziehungsweise dem Patienten nur auf der Basis einer umfassenden Aufklärung wirksam eingewilligt werden kann (§ 630 e BGB).

Die bei den Eckpunkten zum Interception-Assessments angesprochenen Punkte müssen daher Gegenstand der Aufklärung sein.

Die Aufklärung muss aber noch weit mehr umfassen: Vor der Befunderhebung zum Zwecke der Disease Interception ist der betroffenen Person weder bekannt, ob bei ihr ein Krankheitsverlauf in Gang gesetzt wurde, noch ob es eine therapeutische Option gibt. Zunächst einmal ist der betroffenen Person allenfalls bekannt, einer Hochrisiko-Gruppe zugeordnet zu werden.

⁶ Zur Risikoanalyse als Bewältigungsstrategie ausführlich A. Schroeder: Das Recht auf Nichtwissen, S. 27 ff.

⁷ Vgl. exemplarisch B. Levitan: Patient Preferences and Benefit-Risk Tradeoffs in Interception of Alzheimer's Disease.

⁸ Vgl. A. Schroeder, a. a. O., S. 27 ff.

⁹ Vgl. A. Schroeder, a. a. O., S. 136.

Während für die Zulassung von Früherkennungsscreenings durch den Gemeinsamen Bundesausschuss das Vorliegen therapeutischer Optionen bei positiven Befunden vorausgesetzt wird, kann die Befunderhebung bei der Disease Interception immer auch zu der Feststellung führen, dass „man da nichts machen kann“.

„Medizinische Akte des Diagnostizierens verwandeln, teilen das Leben in ein Davor und Danach. (...) Der hochgradig prekäre Charakter diagnostischer Situationen rührt daher, dass sie gebieten, ein durch naturwissenschaftliche Verfahren produziertes Tatsachen-Wissen – etwa den genetischen Status eines lebendigen Organismus betreffend – in eine an *jemanden* adressierte Verkündigung zu übersetzen. Nicht selten wohnt ihnen eine gewaltsame, ungezähmte, ja „wilde“ Verwandlungsmacht inne, von der die betroffene Person in all ihren Aspekten erfasst wird. Wenn medizinische Diagnosen aber mit der Macht einhergehen, diejenigen, die sich ihnen unterziehen, existenziell in Frage zu stellen, dann gilt es, Dispositive, Techniken und Taktiken zu entwickeln, die es den involvierten Personen – und es sei unterstrichen, dass damit nicht nur professionell-medizinisches Personal, sondern ebenso die Patientinnen und Patienten selbst gemeint sind – ermöglichen, die mit einer solchen Macht einhergehende Verantwortung (im Sinne von Antwortfähigkeit) zu übernehmen.“¹⁰

Disease Interception verheißt somit nicht nur die Vision eines Lebens ohne Krankheit, sondern unter Umständen auch den vorzeitigen Blick in eine aussichtslose Zukunft.

Hieraus folgt zum einen, dass das Recht der Patientin beziehungsweise des Patienten auf Nichtwissen zu respektieren ist.¹¹

Unterstützung für Behandelnde und Patientinnen / Patienten

Zum anderen wird deutlich, dass sowohl Behandelnde als auch Patientinnen und Patienten befähigt werden müssen, mit den komplexen Folgeszenarien der Disease Interception adäquat umgehen zu können.¹²

Die oder der Betreffende sieht sich nach der Befunderhebung zum Zwecke der Disease Interception mit einem individuellen Erkrankungsszenario konfrontiert, aber ob, wann und mit welchem Verlauf sich die Erkrankung manifestieren wird,

¹⁰ K. Solhdju: Die Versuchung des Wissens, S. 17 f.

¹¹ Ausführlich hierzu A. Schroeder: Das Recht auf Nichtwissen, S. 151 ff.

¹² Vgl. hierzu grundlegend W. van den Daele: Risikokommunikation: Gentechnologie.

ist zumeist nicht im Einzelnen vorhersehbar. Auch die Frage, ob, und wenn ja, mit welchem Erfolg und welchen Risiken therapeutische Optionen bestehen, ist in der Regel nur schwer einzuschätzen. Prädiktives Wissen kann überfordern, Lebensziele und -pläne radikal in Frage stellen und den Menschen in eine Situation empfundener Ausweglosigkeit entlassen.¹³

Zur Umsetzung des Tests auf Morbus Huntington wird daher beispielsweise empfohlen, dass eine speziell ausgebildete Beraterin oder ein Berater (counselor) den gesamten Testvorgang begleiten soll, und zwar als Teil eines multidisziplinären Counseling-Teams, das einen Genetiker, einen Neurologen, einen Sozialarbeiter, einen Psychologen sowie eine in medizinethischen Fragen kompetente Person umfassen soll. Zu diesen Personen soll noch eine begleitende Person hinzukommen, die von der Person mit dem Risiko ausgesucht wurde und die in allen Stadien des Testprozederes und bei allen Terminen unterstützend präsent sein kann und soll.¹⁴

Bedeutsam ist auch, dass Wissen über die genetische Konstitution einer Person in dem Sinne überindividuell ist, als es Rückschlüsse auf die Risikolage von Verwandten zulässt. Auch dies erfordert einen besonders umsichtigen Umgang mit den Befunden.¹⁵

Verdeutlicht man sich, mit welcher Sorgfalt die Entscheidungsfindung bei der Disease Interception begleitet werden muss, dann wird deutlich, warum die oben angesprochene Perspektive einer umfassenden Disease Interception aller Erkrankungen auf der Basis einer umfassenden Datenerhebung bei allen Bürgerinnen und Bürgern weder machbar noch wünschenswert ist.

Zwischenfazit

Die neu eröffneten diagnostischen Möglichkeiten bieten aus Sicht der Patientinnen und Patienten enorme Chancen, Krankheitsverläufe schon vor der klinischen Manifestation der jeweiligen Erkrankung zu unterbrechen oder zumindest zu verlangsamen.

¹³ A. Schroeder: Das Recht auf Nichtwissen, Vorwort.

¹⁴ K. Solhdju: Die Versuchung des Wissens, S. 49; mit Hinweis auf die „Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington’s disease“ m. w. N. (mit weiteren Nachweisen); Tiefgründiger: A. Schroeder: Das Recht auf Nichtwissen, S. 263 ff., die der evidenzbasierten Entscheidungsfindung die theologische Hermeneutik zur Seite stellt.

¹⁵ B. Friedrich et al.: Prädiktive genetische Diagnostik, S. 35.

Nicht immer wird es gelingen, Patientinnen und Patienten nach einer Befunderhebung eine tragfähige therapeutische Option zur Verfügung zu stellen. Prädiktives Wissen ohne therapeutische Option greift tief in das Leben der Betroffenen ein. Die Wahrung der Patientenautonomie, insbesondere die umfassende Transparenz aller Entscheidungsvorgänge, aber auch sachkundige Unterstützung und Begleitung von Behandelnden und Patientinnen und Patienten sind daher unabdingbar.

Disease Interception bei Einwilligungsunfähigen

Prädiktive Tests an einem Einwilligungsunfähigen dürfen mit Zustimmung der gesetzlichen Vertreterinnen oder Vertreter nur dann durchgeführt werden, wenn diese Tests seinen eigenen, nicht aufschiebbaren gesundheitlichen Interessen dienen.¹⁶

Damit sind hohe Anforderungen mit der Klärung der Frage verbunden, ob die einwilligungsunfähige Person einer Hochrisiko-Gruppe zuzuordnen ist, ob der Test hinreichend belastbare Ergebnisse zur möglichen Verhinderung eines Krankheitsverlaufs vor der klinischen Manifestation liefern kann und ob die therapeutische Option auf der Basis der Testergebnisse nicht ebenfalls auch später ohne Test mit gleicher Wirkung erzielbar gewesen wäre.

Das Kriterium der unaufschiebbaren eigenen Interessendienlichkeit ist jedenfalls nur dann erfüllt, wenn ohne die Testergebnisse wichtige Maßnahmen zum Fortschreiten der Krankheit unterbleiben würden. „Insbesondere bei Minderjährigen oder anderen nur vorübergehend Einwilligungsunfähigen darf der bloße Wunsch Dritter (etwa der Eltern), zukünftig relevante Kenntnisse über die genetische Konstitution des Betroffenen zu erhalten, als Grund für einen Test keine Rolle spielen. Ethisch ist dabei von Bedeutung, dass ein mögliches späteres Interesse, die eigene genetische Ausstattung nicht zu kennen, unter Umständen irreversibel durchkreuzt würde.“¹⁷

Besonders nachdenklich stimmt die Perspektive, dass künftig nicht nur Pränataltests, wie der auf Trisomie 21, sondern auch eine Vielzahl von Krankheitsprädispositionen entwickelt werden könnten. Der durchaus positive Gedanke der Disease Interception könnte dahingehend pervertiert werden, dass Eltern darauf abzielen, möglichst ein Kind ohne erkennbare Krankheitslast zur Welt bringen zu wollen.

¹⁶ B. Friedrich et al, a. a. O. S. 38.

¹⁷ B. Friedrich et al. a. a. O. S. 39.

An die pränatale Befunderhebung sollten daher besonders strenge Anforderungen gestellt werden.

Arbeits- und versicherungsrechtliche Fragen der Disease Interception

Werden Befunde zum Zwecke der Disease Interception erhoben, dann können für die Patientinnen und Patienten gravierende Rechtsprobleme beim Abschluss von (nicht-obligatorischen) Versicherungsverträgen oder beim Eingehen – beziehungsweise im Rahmen – von Arbeitsverhältnissen entstehen.

„Dem Interesse des Versicherers oder Arbeitgebers auf Risikominimierung im Rahmen der ihnen grundsätzlich verbürgten Vertrags- und Betätigungsfreiheit, im Bereich nicht-obligatorischer Versicherungen vor allem auch dem Interesse der Versichertengemeinschaft an risikoäquivalenten Konditionen, steht das allgemeine Persönlichkeitsrecht und das Recht auf Selbstbestimmung des potenziellen Vertragspartners aus Art. 2 Abs. 1 Grundgesetz gegenüber. Da die genetische Beschaffenheit eines Menschen unbestreitbar zum Kernbereich seiner Persönlichkeit gehört, kann die erzwungene Offenlegung und Verwertung der genetischen Veranlagung aus verfassungsrechtlicher Sicht nur dann zulässig sein, wenn überwiegende Gründe des Allgemeinwohls dies rechtfertigen und wenn im Einzelfall der Grundsatz der Verhältnismäßigkeit gewahrt ist.“¹⁸

Solange es hierfür keine eindeutigen Regeln gibt, stellt die Befunderhebung im Rahmen der Disease Interception für die Patientin beziehungsweise den Patienten immer ein gewisses Risiko dar.

Im digitalen Zeitalter tritt das Risiko hinzu, dass Risikodaten zum Gesundheitszustand der Bürgerinnen und Bürger eine begehrte Ware im Bereich der unbefugten Datennutzung sind.

Insgesamt ist daher festzuhalten, dass die Befunderhebung im Rahmen der Disease Interception auch eine Herausforderung für den Gesetzgeber und den Datenschutz im Gesundheitswesen darstellt.

¹⁸ B. Friedrich et al. a.a.O. S. 52f.

Fazit

Um den Patientinnen und Patienten die Chancen des neuen Paradigmas der Disease Interception in vollem Umfang zu eröffnen, bedarf es neuer Interception-Assessments, innovativer Ansätze zur Absicherung der Patientenautonomie, der Begleitprogramme für Behandelnde und Patientinnen oder Patienten sowie einer umfassenden Aufarbeitung der rechtlichen Rahmenbedingungen. Mit diesem Rüstzeug wird sich die Medizin ein bedeutendes Stück weiterentwickeln. Die Disease Interception ist aus Patientensicht mit diesen Maßgaben eine Option, die überragende Chancen für die Verhinderung von Krankheitsverläufen bringen kann.

Literaturverzeichnis

B. Friedrich et al., Deutsche Forschungsgesellschaft, Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung, Mitteilung 4, Prädiktive genetische Diagnostik, Weilheim, 2003 (zit.: B. Friedrich et al. Prädiktive genetische Diagnostik)

A. Schroeder, Das Recht auf Nichtwissen im Kontext prädiktiver Gendiagnostik. Eine Studie zum ethisch verantworteten Umgang mit den Grenzen des Wissens, Wiesbaden, 2015 (zit.: A. Schroeder, Das Recht auf Nichtwissen)

K. Solhdju, Die Versuchung des Wissens. Vorschläge für einen gemeinschaftlichen Umgang mit prädiktiver Gen-Diagnostik, Bielefeld, 2018 (zit.: K. Solhdju, Die Versuchung des Wissens)

W. van den Daele, Risiko-Kommunikation: Gentechnologie, in: H. Jungermann/B. Rohrmann/P.M. Wiedemann (HG.), Risiko-Konzepte Risiko-Konflikte, Risiko-Kommunikation, Monografien des Forschungszentrums Jülich, Band 3, Jülich, 1990, S. 11 ff. (zit.: W. van den Daele, Risikokommunikation: Gentechnologie)

P.M. Wiedemann, B. Rohrmann, H. Jungermann, Das Forschungsgebiet „Risiko-Kommunikation“, in: H. Jungermann/B. Rohrmann/P.M. Wiedemann (HG.), Risiko-Konzepte, Risiko-Konflikte, Risiko-Kommunikation, Monografien des Forschungszentrums Jülich, Band 3, Jülich, 1990, S. 1 ff (zit.: P.M. Wiedemann et al.: Das Forschungsgebiet „Risiko-Kommunikation“)

I. Zemzoum, Interview: Die Vision von einer Welt ohne Krankheiten, FAZ v. 21.09.2018 (<https://www.faz.net/-ioq-9en5i>)

B. Levitan, Patient Preferences and Benefit-Risk Tradeoffs in Interception of Alzheimer's Disease, 2017 (<https://ww2.amstat.org/meetings/biopharmworkshop/2017/onlineprogram/ViewPresentation.cfm?file=300558.pdf>)

Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinie: Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening vom 21.04.2016 (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3744/2016-04-21_KFE-RL_Bewertung-iFOBT_TrG.pdf)

Ethische Überlegungen zur Disease Interception

Prof. Dr. med. Dr. phil. Eva Winkler

Krankheiten erkennen, behandeln und heilen, bevor der Betroffene überhaupt Symptome entwickelt – das klingt nach einem vielversprechenden Konzept. Disease Interception ist der Begriff, der dafür zunehmend verwendet wird. Welche Vision steht dahinter? In welchen Situationen lässt sich die Einnahme von Medikamenten mit möglichen Nebenwirkungen ohne Krankheitssymptome rechtfertigen? Welche Implikationen hat das für unseren Krankheitsbegriff und für die „symptomlosen Kranken“? Dieser Beitrag beginnt mit einer Begriffsbestimmung und Abgrenzung gegenüber anderen Möglichkeiten der Risikoreduktion und Prävention von Krankheiten. Er diskutiert die ethischen Implikationen für den Krankheitsbegriff und entwickelt ethische Bewertungskriterien für die Beurteilung von Disease Interception-Interventionen.

Was ist mit Disease Interception gemeint?

Der Begriff „Interception“ kann am besten mit „Eingreifen oder Abfangen“ übersetzt werden. Bislang wird der Begriff im American Football verwendet, wenn ein Pass vom gegnerischen Team abgefangen wird; oder in der Telekommunikation, wenn Telefonate abgehört und Nachrichten abgefangen werden.

In der medizinischen Literatur ist der Begriff jung und findet bislang noch wenig Verbreitung: Eine Recherche in der PubMed-Datenbank ergibt nur sieben Publikationen, die den Begriff im Titel verwenden – davon drei mit Autoren der Firma Janssen [1-7]. Verwendet wird das Konzept im medizinischen Bereich vor allem bei chronischen, degenerativen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz und der Behandlung der Vorstufen von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. Bei diesen degenerativen Erkrankungen scheint es ein therapeutisches Fenster in einem frühen Stadium zu geben, in dem eine Behandlung die unwiederbringlichen Folgen der Zerstörung von Gelenken (Rheumatoide Arthritis) oder Nervenzellen (Alzheimer-Demenz) verhindern kann [8]. Für diese Beispiele passt das Bild des „Abfangens“ sehr gut, ähnlich wie beim Verteidiger, der den Ball aus der Luft fängt (Interception) und damit die determinierte und vorausberechenbare Flugbahn unterbricht. Außerhalb dieses frühen therapeutischen Fensters, in dem die Betroffenen allenfalls erste Symptome oder noch gar keine Symptome der Erkrankung erleben, ist die Erkrankung lang nicht so gut behandelbar.

Drei Kriterien sind es also, die aus dieser Herleitung der Begriffsbedeutung für Disease Interception relevant sind:

1. die Erkrankung hat schon begonnen, befindet sich jedoch in einem klinisch noch inapparenten Stadium,
2. wird ohne Eingreifen ihr Vollbild entwickeln und
3. der Eingriff erfolgt durch Medikamentengabe und nicht beispielsweise durch einen chirurgischen Eingriff.

Auch bei Krebserkrankungen erhofft man sich eine bessere Behandelbarkeit in einem „prä-malignen“ Stadium, wenn zwar schon erste Veränderungen auf molekularer Ebene nachweisbar sind, aber die Krebszellen noch nicht alle Eigenschaften entwickelt haben, die sie gefährlich werden lassen. Nicht jede Präkanzerose entwickelt sich jedoch zum Vollbild einer Krebserkrankung; und bei der Krebsentstehung gibt es viele Einflussfaktoren, die den ersten molekularen Veränderungen vorausgehen. Hier wird deutlich, dass mit Blick auf die Krebsforschung nicht ganz klar ist, wo im Kontinuum der Krebsentstehung Disease Interception einzuordnen ist: Einige Autoren verwenden sie als Oberbegriff für alle Ansätze, die das Krebsrisiko senken – von der Primärprävention über das Screening bis zur frühen Intervention [3]. Andere verwenden den Begriff ähnlich wie im Forschungsbereich der Alzheimer-Demenz nur für die chemopräventiven Interventionen [9], beschränken sich dabei jedoch nicht auf die Primärprävention, sondern schließen auch die Sekundärprävention bei Hochrisiko-Patienten mit ein – beispielsweise bei der Tamoxifengabe bei Patientinnen nach Resektion eines Mammakarzinoms im Frühstadium (duktal-invasives Karzinom in situ) zur Chemoprävention eines Rückfalls.

Im Sinne der oben genannten Begriffskriterien von Disease Interception sollte der Begriff auch in der Onkologie nur dann verwendet werden, wenn der krankmachende Prozess schon begonnen hat, und man ihn mittels medikamentöser Intervention rechtzeitig unterbricht, und es so gar nicht erst zu dem Auftreten von Symptomen und der zugehörigen „klassischen“ Diagnose der Akuterkrankung kommt.

Ob dies für die ethische Bewertung entscheidend ist, soll nachfolgend geklärt werden. Für die Anwendung des Begriffs „Interception“, für dessen Illustration auch in wissenschaftlichen Publikationen der ballfangende Verteidiger im American Football verwendet wird, kann man hier schon sagen: Wenn es „nur“ um die Reduktion eines Risikos ginge, wäre er ungeeignet, da er mehr versprechen würde, als die Behandlung leisten könnte. Dann wäre der Begriff einer „risikoreduzierenden Chemoprävention“ eine zwar nüchternere, aber treffendere

Begriffswahl. Ist jedoch der krankmachende pathophysiologische Prozess nachweis- und unterbrechbar – wie im Kontext von Disease Interception definiert –, würde sich dies anders darstellen.

Welche ethischen Kriterien sollten bei der Bewertung von Interventionen medikamentöser Disease Interception in den Blick genommen werden?

Die ethischen Überlegungen zur Bewertung von Interventionen, die alle Kriterien der Disease Interception erfüllen, sollen im Folgenden mit Rekurs auf die klassischen vier Prinzipien der Medizinethik strukturiert werden. In ihrem mittlerweile als Standardwerk geltenden Buch „Principles of Biomedical Ethics“ haben Tom L. Beauchamp und James F. Childress 1977 vier Prinzipien beschrieben, mit denen sich das Spannungsfeld ethischer Fragen im Bereich des beruflichen Handelns abstecken lässt:

1. Gutes Tun/Nutzen (*salus aegroti suprema lex*)
2. Nicht-Schaden (*primum non nocere*)
3. Respekt der Autonomie
4. Gerechtigkeit

Diese Prinzipien stehen zunächst gleichberechtigt nebeneinander und müssen in der konkreten Situation und für den Einzelfall gewichtet und mit Argumenten in einen kohärenten Zusammenhang gebracht werden.

Nutzen und Nutzenwahrscheinlichkeit

Der Nutzen von Interventionen der Disease Interception liegt darin, das Eintreten eines belastenden oder gefährlichen Krankheitszustandes zu reduzieren. Daher tragen drei Aspekte zur Nutzenbeschreibung einer solchen Intervention bei:

- ▶ die Sicherheit, mit der die Krankheit überhaupt symptomatisch wird, dann
- ▶ die Effektivität ihrer Verhinderung und natürlich
- ▶ die Bedrohlichkeit oder der Leidensdruck der Krankheit selbst, die reduziert oder verhindert wird.

Diese Nutzenkriterien sind nicht neu, sondern vertraut aus der Bewertung aller präventiven Interventionsempfehlungen. Ein etabliertes Beispiel für eine medikamentöse Risikoreduktion ist die gängige Praxis bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: Bluthochdruck und zu hohe Blutfette werden medikamentös behandelt, um das Vollbild kardiovaskulärer Folgeerkrankungen zu verhindern. So konnte bei Patienten mit Koronarstenose durch die regelmäßige Einnahme von Fettsenkern (Statinen), das Schlaganfallrisiko um 33 % und das Risiko für ein erneutes relevantes kardiovaskuläres Ereignis um 43 % gesenkt werden [10].

Das Beispiel verdeutlicht vier relevante Aspekte. Einmal, dass nach der obigen Definition Interventionen der Disease Interception eine sichere Eintrittswahrscheinlichkeit und auch Wirksamkeit in der Verhinderung einer symptomatischen Erkrankung fordern, wir aber im derzeitigen Versorgungskontext bereits medikamentöse Strategien zur Risikoprävention etabliert haben, an die die Erwartung sowohl mit Blick an die Risikoreduktion wie an die Eintrittswahrscheinlichkeit weit geringer als 100 % sein können. Das heißt: Der versprochene Nutzen von Disease Interception ist höher als das, was wir bislang unter medikamentöser Risikoreduktion kennen.

Entsprechend zeigt der Vergleich, dass auch schon für eine weniger als 100%ige Risikoreduktion eine relativ nebenwirkungsarme, medikamentöse Therapie für eine schwere Erkrankung in der Praxis erstattungsfähig ist; Interventionen der Disease Interception bei noch höherem Nutzen also ebenso erstattungsfähig werden müssten. Zum dritten zeigt es, dass wir es bislang mit Blick auf die Eintrittswahrscheinlichkeit und die Risikoreduktion mit graduellen Konzepten zu tun hatten, Disease Interception aber im Gegensatz dazu impliziert, dass eine Erkrankung sicher symptomatisch wird, wenn man nicht interveniert und dass die Intervention auf jeden Fall den Krankheitsausbruch verzögert oder verhindert.

Bedrohlichkeit und Last durch die Erkrankung

Es zeigt zum vierten, dass eine medikamentöse Risikoprävention besonders dann plausibel ist, wenn es sich um eine bedrohliche Erkrankung wie Schlaganfall oder Herzinfarkt handelt, die zum Tod oder zu einem Leben mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität und Funktionsfähigkeit führen kann. Aufgrund der Bedrohlichkeit der Erkrankung ist auch im Krebskontext eine risikoreduzierende Chemoprävention etabliert: Zur Sekundärprävention vieler Krebsarten wird die sogenannte adjuvante – also prophylaktische – Chemotherapie nach Resektion des Primärtumors zur Reduktion des Rückfall- und Fernmetastasie-

rungrisikos eingesetzt. Aufgrund der hohen Rückfallrate von 80 % wird Patienten mit Pankreaskarzinom nach der Operation beispielsweise eine halbjährige nebenwirkungsreiche Chemotherapiekombination empfohlen, weil dadurch das Gesamtüberleben nach einer neuen Studie von 35 auf 54 Monate verlängert wird [11]. Auch Disease Interception befasst sich mit (lebens)-bedrohlichen Erkrankungsbildern, wie schweren degenerativen, hämatologischen und onkologischen Indikationen.

Schadenspotential der risikoreduzierenden Chemoprävention

Das Beispiel der adjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom zeigt auch, dass bei lebensgefährlicher Erkrankung mit hohem Rückfallrisiko relevante Nebenwirkungen in Kauf genommen werden: Dreiviertel der Patienten erleben dabei zumindest für die Zeit der Therapie Nebenwirkungen des Grades 3-4 (Diarrhoe, Sensibilitätsstörung an Händen und Füßen, Fatigue). In anderen Indikationsgebieten ist zwar ebenfalls ein Nutzen nachgewiesen, aber es bleibt fraglich, ob er die Nebenwirkungen aufwiegt. So ist seit 1999 der selektiven Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Tamoxifen offiziell zur Chemoprävention des Mammakarzinoms bei Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in den USA zugelassen. In Deutschland nicht, weil Tamoxifen zwar das Auftreten eines Mammakarzinoms bei Frauen mit erhöhtem Risiko deutlich reduzierte – 42 Frauen müssen behandelt werden, um eine davor zu bewahren [12]. Auf das krankheitsspezifische Überleben hatte das dennoch keine Auswirkung – am ehesten, weil mittlerweile die Heilungsraten auch bei diagnostiziertem Brustkrebs häufig sehr hoch sind. Gleichzeitig verdoppelte sich jedoch das Risiko für ein Endometriumkarzinom, und zudem begünstigte die prophylaktische Therapie das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses.

In der Rechtfertigung einer medikamentösen Therapie zur Erkrankungsprophylaxe wird es also neben dem Verhältnis von Effektivität und direkten Nebenwirkungen auch immer um eine Minimierung des Schadenpotentials mit Blick auf andere Erkrankungen gehen. Beispielsweise hat Raloxifen, das zur Behandlung der Osteoporose zugelassen ist, ähnliche chemopräventive Effekte gegen das Mammakarzinom, aber mit geringerem Risiko für die Entstehung von Endometriumkarzinomen [13] – wäre also daher vorzugswürdig.

Für Medikamente der Disease Interception, die potentiell über mehrere Jahre verabreicht werden müssen, wäre daher zu fordern, dass sie ein besonders nebenwirkungsarmes pharmakologisches Profil aufweisen müssen.

Patientenpräferenzen und selbstbestimmtes Mitentscheiden

Ein Blick auf die bereits genannten Kriterien macht deutlich, dass schon die Entscheidung zur präventiven medikamentösen Therapie keine einfache ist, sondern eine komplexe Abwägung und Bewertung erfordert. Ebenso werden Patientenpräferenzen bei Interventionen der Disease Interception eine relevante Rolle spielen.

Hierbei lassen sich mindestens drei unterschiedliche Szenarien abgrenzen, bei denen die Werte und Präferenzen der Patienten zum Tragen kommen:

- ▶ erstens die konkrete Risiko- und Nutzung-Bewertung bei bereits evidenzbasierten Disease Interception-Interventionen, zu denen es keine präventiven Alternativen gibt
- ▶ zweitens die Präferenz für eine Disease Interception-Intervention, wenn Alternativen beispielsweise durch Lebensstilveränderung existieren,
- ▶ drittens als Studienteilnehmer in der Erforschung neuer Biomarker und Therapieansätze – die Präferenz für oder gegen Risikoinformationen, aus denen man noch keine evidenzbasierten Handlungsoptionen ableiten kann.

a. Patientenpräferenz für Interventionen der Disease Interception ohne präventive Alternativen

Bei der Gewichtung kurzfristiger Nebenwirkungen gegenüber zeitlich entfernt liegenden Nutzen- und Risikopotentialen spielen natürlich die Präferenzen und Bewertungen der Patienten eine entscheidende Rolle.

Interessanterweise hat sich zum Beispiel die Therapie mit Tamoxifen selbst in den USA, wo sie zugelassen ist, nie durchsetzen können. Dort ging die Zahl der Frauen, die Tamoxifen für die medikamentöse Risikoreduktion nutzen, von 120.000 Frauen im Jahr 2000 auf 60.000 in 2005 zurück – Tendenz weiter fallend, obwohl schätzungsweise mehr als 2 Millionen Frauen die Kriterien für eine Behandlung erfüllen [14]. Die präventive Maßnahme wurde also von weniger als 1% der Frauen wahrgenommen. Die Gründe hierfür sind nicht gut untersucht, reichen jedoch von einer unzureichenden Risikokommunikation, die den Nutzen der Risikoreduktion nicht ausreichend plausibel macht, über die Sorge vor den direkten Nebenwirkungen wie klimakterischen Beschwerden bis zur Vermeidung von zusätzlichen Risiken wie einer Thrombose- und Embolieneigung.

Das klingt nach einer plausiblen Abwägung und macht deutlich, dass, wie immer, wenn es um abwägende Entscheidungen in der Medizin geht, eine gemeinsame oder partizipative Entscheidungsfindung nach einem deliberativen Modell unverzichtbar ist [15]. Das beinhaltet, dass die Ärzte ihr medizinisches Wissen in verständlicher Form und die Patienten und Patientinnen ihre Gewichtung und Bewertung der verschiedenen Optionen in die Entscheidung einbringen – „shared decision making“ heißt dieser Goldstandard. Gut informiert müssen dafür beide Parteien sein – der Arzt, der statistische Daten zu Prognose und Risikoprofilen kennen und auf den Einzelfall anwenden und kommunizieren muss, und der Patient, der diese Informationen verstehen und für sich gewichten muss. Man kann also sicher schon jetzt sagen, dass Disease Interception-Ansätze eine hohe Aufklärungs- und Kommunikationsleistung auf medizinischer Seite notwendig machen.

b. Patientenpräferenz für die medikamentöse Disease Interception oder alternative präventive Strategie?

Auch für Szenarien, in denen Disease Interception-Interventionen zusätzlich zu bereits existierenden präventiven Strategien, beispielsweise basierend auf Verhaltensänderungen, angeboten werden, ist davon auszugehen, dass Patienten unterschiedliche Wege wählen. Schon heute können Patienten mit gestörter Glukosetoleranz durch Gewichtsabnahme gegen die Entwicklung des Vollbilds eines Diabetes aktiv werden und damit die medikamentöse Therapie obsolet machen oder hinauszögern – häufig ist es jedoch einfacher, ein Antidiabetikum einzunehmen, als den Lebensstil zu ändern.

Klar ist dabei jedoch auch, dass die Risikofaktoren für Diabetes auch relevant mitbestimmt sind durch den sozioökonomischen Kontext und nicht allein Folge selbstgewählter risikoreicher Lebensweisen.

Gleiches gilt für die Risikofaktoren, die zur Entstehung von Krebserkrankungen führen. Wir wissen heute, dass beinahe 40 % der zu erwartenden Krebsfälle in Deutschland auf vermeidbare Risikofaktoren zurückzuführen sind – allen voran das Rauchen, gefolgt von ungesunden Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht, Bewegungsmangel und intensivem Alkoholkonsum [16].

Wenn also die Entwicklung einer präventiven Substanz im Sinne der Disease Interception erfolgreich sein wird, die tabakrauchbedingte bronchiale Dysplasien in einem frühen Stadium rückgängig machen und heilen kann, dann hätten

langjährige Raucher die Option, durch Rauchentwöhnung ihr Lungenkrebsrisiko langfristig zu normalisieren, oder weiter zu rauchen und bei frühem Erkrankungsnachweis im symptomlosen Stadium medikamentös gegen die Erkrankung vorzugehen. In einem solchen Falle wäre abhängig von ihren Nebenwirkungen Disease Interception möglicherweise der attraktivere Weg und würde die klassische Prävention durch Lebensstilveränderung ersetzen [9].

Gerechter Zugang zu und Einsatz von medikamentöser Risikoreduktion und Prävention

Daher ist eine wichtige ethische Frage, ob die Wahl zwischen Verhaltensänderung oder Tablette dem Einzelnen überlassen bleibt oder Maßnahmen der „konventionellen“ und der medikamentösen Prävention steuernd – nach festzulegender Priorisierung des Gesundheitssystems – aufeinander abgestimmt werden.

Gerade in einem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem könnte vom Einzelnen ein Beitrag zur Risikoreduktion gefordert werden, bevor auf gemeinschaftlich finanzierte Gesundheitsleistungen zurückgegriffen wird. Denkbar wäre, dass zumindest ein Programm zur Risikovermeidung (bspw. Raucherentwöhnung) glaubhaft wahrgenommen werden muss, bevor die medikamentöse Karzinomprophylaxe verschrieben werden kann. Andererseits darf vulnerablen Bevölkerungsgruppen, die sozioökonomisch bedingt durch eine höhere Exposition gegenüber Risikokonstellationen und eine geringere Gesundheitskompetenz sowieso benachteiligt sind, der Zugang zu neuen Möglichkeiten der Krankheitsvermeidung nicht erschwert werden. Plausibel wäre eine Priorisierung „konventionelle“ vor medikamentöser Prävention auch nur, wenn beide Maßnahmen gleich effektiv in der Risikoreduktion der Erkrankung wären. Um das gut einschätzen zu können, braucht es aussagekräftige Biomarker, die die Wirksamkeit der präventiven Therapie anzeigen.

Das Recht auf Nichtwissen respektieren – gerade, wenn es keine Handlungsoptionen gibt

Ein solcher existiert idealtypisch für das oben genannte Beispiel der Statine. Die HDL- und LDL-Cholesterinwerte sind Biomarker, die das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko, aber auch die Effektivität der Therapie anzeigen und damit eine Überwachung über die Zeit erlauben.

Bei anderen schweren Erkrankungen wie Krebs oder Alzheimer-Demenz ist das aktuell noch Gegenstand der medizinischen Forschung, weil Biomarker zwar verfügbar sind, ihre Validierung für die Versorgungspraxis jedoch noch anhängig ist und das Wissen über die Krankheitsentstehung im Detail, wie auch über die Belastbarkeit prädiktiver Aussagen, erst generiert werden muss. Gerade diese Phase der Erforschung, in der noch unsicher ist, wie zuverlässig diese Krankheiten wirklich vorhergesagt und frühzeitig ursächlich therapiert werden können, erfordert in besonderer Weise, die Wünsche der potentiell Betroffenen mit Blick auf prädiktives Wissen zu respektieren.

Gerade während der aktuellen Erforschung der Möglichkeiten der Disease Interception bei Erkrankungen wie Krebs und Alzheimer-Demenz ist das Wissen um die Entstehungsmechanismen der Erkrankung eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung wirksamer medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten. Denn das bessere Verständnis der Risiken und die Validierung relevanter Biomarker – bspw. für die Alzheimer-Demenz – geht der Entwicklung von konkreten Behandlungsangeboten voraus.

Aus der Humangenetik wissen wir, dass der Wert des Risikowissens sehr ambivalent eingeschätzt wird, wenn es um Erkrankungen geht, deren Verlauf heute weder durch Früherkennung noch durch Behandlungsmöglichkeiten beeinflussbar ist: Bei der degenerativen Muskelerkrankung Chorea Huntington, die häufig erst im Alter von 40-50 Jahren zu deutlichen Einschränkungen führt, möchte beispielsweise nur einer von 5 Menschen aus betroffenen Familien wissen, ob er Träger hat, um sein Leben besser planen zu können. Die anderen wollen es nicht wissen. Sie wollen sich das Gefühl einer offenen Zukunft bewahren und schrecken vor der „informierten Ohnmacht“ zurück.

Entsprechend ist die humangenetische Beratung der einzige Bereich in der Medizin, in dem sogar per Gendiagnostikgesetz ein „Recht auf Nichtwissen“ verbrieft ist. Im Vordergrund steht die Abwehr gegenüber persönlichkeitsirritierenden Informationen: Autonomie wird eher verstanden als Aktivität der Selbstgestaltung, die es dem Betroffenen erlaubt, Informationen, die seine Selbstgestaltung einschränken, abzuwehren.

Das zeigt einmal mehr, wie hoch die Anforderungen an die Risikokommunikation und Einbeziehung der Informationswünsche potentieller Studienteilnehmer ist, die die Disease Interception-Forschung voranbringen, und von denen wir nicht wirklich wissen, ob wir sie Probanden oder schon Patienten nennen sollen.

„Gesunde Kranke“ – die Vorverlegung des Krankheitsbegriffs und seine sozialetischen Implikationen

Damit sei auf einen letzten wichtigen ethischen Aspekt verwiesen, der sowohl für den Einzelnen als auch für unser Gesundheitssystem von Relevanz ist: nämlich die Veränderungen des Krankheitsbegriffs durch das Risikowissen. Wiederum aus der humangenetischen Beratungspraxis ist bekannt, dass die Information, ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Erkrankung zu tragen, häufig als Schock, biographischer Einschnitt und Krankheitsdiagnose erlebt wird, obwohl sie zunächst einmal „nur“ Wahrscheinlichkeitswissen und keine Diagnose beinhaltet. Es besteht also die Gefahr, dass Risikowissen aus gesunden Menschen plötzlich „Patienten“ macht: Im Sinne von Disease Interception am Beispiel der Alzheimer-Demenz sind symptomfreie Patienten bereits Patienten, wenn der Nachweis der charakteristischen Proteine sie medizinisch bereits als krank charakterisiert, obwohl diese Population eben noch keine Symptome zeigt.

Gerade, wenn die Eintrittswahrscheinlichkeit hoch und der Heilungserfolg nicht sicher oder schlechter ist, als wenn man erst beim Auftreten von Krankheitssymptomen mit der Behandlung beginnen würde, ist es vorzugswürdig, prophylaktisch tätig zu werden und nicht zu warten, bis die Erkrankung zum Ausbruch kommt. Gerade das Symptom oder die körperliche Funktionseinschränkung ist jedoch gemeinhin das entscheidende Kriterium für das Vorliegen einer Krankheit.

Paradigmatisch dafür, dass hier der klassische Krankheitsbegriff als Kriterium zunehmend seine Steuerfunktion verliert, ist der Rechtsstreit darüber, ob eine prophylaktische Mastektomie bei genetisch bedingt hohem oder sehr hohem Brustkrebsrisiko eine erstattungspflichtige Leistung der Krankenkassen sein soll oder nicht [17]. Eine neue sozialrechtliche Kategorie wie sie von Meier und Huster vorgeschlagen wird – die der „risikoadaptierten Prävention“ – bildet die Bedürfnis- und Risiko-Nutzen-Situation von Risikopersonen sozialrechtlich besser ab [18].

Disease Interception geht, wenn man sie wörtlich nimmt, über diese Wahrscheinlichkeitsrechnung hinaus und will Indikatoren finden, die bereits ein frühes Krankheitsgeschehen anzeigen, um intervenieren zu können, bevor die Krankheit symptomatisch wird. Gerade bei Alzheimer-Demenz scheint dies geboten und erste Biomarker sind identifiziert, die den Beginn des Abbauprozesses früh anzeigen.

Hier greifen die Argumente, die für die prophylaktische Behandlung von Menschen mit hohem Erkrankungsrisiko sprechen, umso mehr. Genauso, wie wir

Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko oder Krebsrückfallrisiko medikamentös behandeln, um das Risiko zu senken, würden wir Menschen behandeln wollen, bei denen wir durch Medikamente Alzheimer-Demenz oder Rheuma ursächlich behandeln und nachhaltig verzögern oder verhindern können – vorausgesetzt, die oben genannten Kriterien sind im angemessenen Maße erfüllt.

Literaturverzeichnis

1. Dubinett SM, Spira AE. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Immune-based Treatment for Lung Cancer. Moving toward Disease Interception. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(3):278-80. doi:10.1164/rccm.201710-2065ED.
2. Albini A, Bassani B, Baci D, Dallaglio K, Gallazzi M, Corradino P et al. Nutraceuticals and „repurposed“ drugs of phytochemical origin in prevention and interception of chronic degenerative disease and cancer. *Current medicinal chemistry*. 2017. doi:10.2174/0929867324666170920144130.
3. Beane J, Campbell JD, Lel J, Vick J, Spira A. Genomic approaches to accelerate cancer interception. *The Lancet Oncology*. 2017;18(8):e494-e502. doi:10.1016/s1470-2045(17)30373-x.
4. Khan S, Oosterhuis K, Wunderlich K, Bunnik EM, Bhaggoe M, Boedhoe S et al. Development of a replication-deficient adenoviral vector-based vaccine candidate for the interception of HPV16- and HPV18-induced infections and disease. *International journal of cancer*. 2017;141(2):393-404. doi:10.1002/ijc.30679.
5. Walsh C, Drinkenburg WH, Ahnaou A. Neurophysiological assessment of neural network plasticity and connectivity: Progress towards early functional biomarkers for disease interception therapies in Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017;73:340-58. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.020.
6. Hait WN, Lebowitz PF. Disease Interception: Myths, Mountains, and Mole Hills. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2016;9(8):635-7. doi:10.1158/1940-6207.capr-16-0049.
7. Blackburn EH. Cancer interception. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2011;4(6):787-92. doi:10.1158/1940-6207.capr-11-0195.
8. Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(5):793-4. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206993.
9. Lippman SM, Abate-Shen C, Colbert Maresso KL, Colditz GA, Dannenberg AJ, Davidson NE et al. AACR White Paper: Shaping the Future of Cancer Prevention – A Roadmap for Advancing Science and Public Health. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2018;11(12):735-78. doi:10.1158/1940-6207.capr-18-0421.
10. Naylor AR, Vlachopoulos C, Espinola-Klein C, Tepe G, Desormais I, Collet J-P et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2017;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.

11. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2395-406. doi:10.1056/NEJMoa1809775.
12. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2013;381(9880):1827-34. doi:10.1016/S0140-6736(13)60140-3.
13. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(21):1829-46.
14. Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, Han PK, Freedman AN. Prevalence of Tamoxifen Use for Breast Cancer Chemoprevention Among U.S. Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2010;19(2):443-6. doi:10.1158/1055-9965.epi-09-0930.
15. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four Models of the Physician-Patient Relationship. *JAMA*. 1992;267(16):2221-6. doi:10.1001/jama.1992.03480160079038.
16. Brenner H, Mons U. Krebs: Große Potenziale der Prävention. *Dtsch Arztebl* 116(4): A 132–3. 2019.
17. Meier F, Ried J, Harney A, Rhiem K, Neusser S, Neumann A et al. Leistungsanspruch auf prophylaktische Behandlung bei genetischer Prädisposition für Brustkrebs: Interdisziplinäre Perspektiven. 2017.
18. Meier F, Harney A, Rhiem K, Neumann A, Neusser S, Braun M et al. Risikoadaptierte Prävention: Governance Perspektive für Leistungsansprüche bei genetischen (Brustkrebs)-Risiken. Cham: Springer; 2018.

Gedanken zum Arzt-Patienten-Verhältnis im Kontext der Disease Interception

Prof. Dr. med. Jochen A. Werner

Die Digitalisierung verändert die Medizin und das Gesundheitswesen so tiefgreifend und nachhaltig, dass längerfristige Entwicklungsperspektiven kaum mehr abschätzbar sind. Die digitale Transformation geht einher mit erheblichen Umstrukturierungen in immenser Geschwindigkeit, was nicht selten Formulierungen wie zum Beispiel „*Disruption*“ hervorbringt. Das neudeutsche Wort „Disruption“ bzw. „disruptiv“ wurde aus dem Englischen übernommen, wo disruption – abgeleitet vom lateinischen Verb *disrumpere* („zerreißen“, „zerbrechen“, „zerschlagen“) – so viel wie „Unterbrechung“, „Störung“, „Bruch“, „Unordnung“ oder „Zerstörung“ bedeutet. Der Begriff „disruptiv“ passt in den Kontext medizinischer Versorgungen mit Einschränkungen, bleibt das eigentliche Geschäftsmodell doch erhalten. Die Ärzte werden sich auch künftig federführend um ihre Patienten kümmern. Mit welcher Geschwindigkeit der bereits angestoßene Veränderungsprozess ablaufen wird, ist aktuell nicht zu sagen. Prognosen hierzu sollten für kaum mehr als fünf Jahre abgegeben werden. Mitunter jedoch ist auch dieser Vorhersagezeitraum eher gewagt. Dennoch muss man sich natürlich mit Fragen zur Entwicklung der Medizin im Speziellen und des Gesundheitswesens im Allgemeinen befassen, setzt eine erfolgreiche digitale Transformation informierte Patienten und Angehörige sowie natürlich informierte Beschäftigte in den genannten Bereichen voraus.

Auf den Punkt gebracht steht außer Frage, dass die Digitalisierung das Krankenhauswesen schon heute verändert hat. Digitalisierte Prozesse, Deep Learning, Künstliche Intelligenz und Robotik haben in diverse Kliniken Einzug gehalten und dies, ohne dass die Mitarbeiterschaft darauf speziell vorbereitet wurde. Aktuell stößt allerdings die Entwicklungsdynamik von Mensch und Maschine an diversen Stellen aufeinander. Die Maschine kann heute bereits deutlich mehr als der Mensch zulässt, da mit dem Zulassen digitaler Technologien auch Veränderungen im eigenen Erleben und Einflusspotenzial einhergehen.

Der sich aktuell vollziehende, digital getriggerte Veränderungsprozess in Medizin und Gesundheitswesen ist keineswegs neu, er läuft nur in einer immer schnelleren Geschwindigkeit ab. Diese Umstrukturierung setzte schon vor über 20 Jahren ein. Denken wir an die Digitalisierung im Kontext der Röntgendiagnostik,

die gerade zu Beginn nicht nur Befürworter hatte. Der Leidensdruck war allerdings für einige Radiologen hoch genug, um diesen Weg zu gehen. Was wurde damals beispielsweise für eine unglaubliche Zeit aufgebracht, um – quer durch alle medizinischen Fachdisziplinen – Röntgenbilder zu suchen oder die falschen Bilder aus der richtigen Tüte zu nehmen. Es wurde also Arbeitszeit umfänglich fehlverwendet. Ein Vergleich zur heutigen Situation in der Pflege ist dabei nicht vollkommen abwegig, verrichten Gesundheits- und Krankenpfleger*innen nicht selten Arbeitsvorgänge, die sicherlich nicht zu ihrem eigentlichen Tätigkeitsspektrum zählen und durch Prozessoptimierung mit nachfolgender Digitalisierung derselben wieder zu mehr Kontaktzeiten am Patienten führen können.

Die Krankenversorgung wandelt sich tiefgreifend, schneller als jemals zuvor. Mit diesem Wandel geht eine Veränderung von Berufsbildern einher, bis hin zum Verlust ärztlicher Statussymbole. Die Älteren von uns kennen noch den HNO-Stirnspiegel. Mit diesem wurde das von einer Lampe ausgehende Licht in einen dunklen Abschnitt wie zum Beispiel die Nasenhöhle oder die Mundhöhle reflektiert. Durch ein Loch im Spiegel konnte der HNO-Arzt in die zu untersuchende Region blicken und Veränderungen erkennen, manchmal aber auch nur erahnen. Mit Einführung von Untersuchungsmikroskop und modernen Endoskopen versank der HNO-Stirnspiegel in der Bedeutungslosigkeit und damit letztendlich in der Schublade. Das zweite charakteristische Arztsymbol, das Stethoskop, hat diesen Weg aktuell vor sich. EKG's werden in nicht allzu ferner Zeit automatisiert ausgewertet. Eine Reihe von Röntgenuntersuchungen wird künftig von der Maschine befundet. Die Aufzählung vergleichbarer Beispiele zur Veränderung der Diagnostik ließe sich für eine ganze Reihe von Verfahren fortsetzen.

Das Ergebnis der vorerwähnten diagnostischen Untersuchungsverfahren resultiert für die Ärztinnen und Ärzte nicht zwingend in einer fotografischen Dokumentation. Wir werden sogar lernen müssen, dass röntgenologische Untersuchungen direkt in geschriebene oder sogar gesprochene Sätze münden. Die Ärzteschaft ist darauf nachvollziehbar noch nicht vorbereitet, weswegen vorgelegte Bilder quasi als zusätzliche Veranschaulichungsbeilage noch eine Zeit lang das klassische Befundungsformat für bildgebende Diagnostik bleiben werden. All die diagnostischen Daten werden zudem immer stärker fächerübergreifend ausgewertet – und dies unterstützt mit Hilfe von Algorithmen. Damit rücken Diagnostikfächer mehr und mehr zusammen, ein Vorgang, der für die Mediziner*innen Veränderungen nach sich zieht, durch alle Ebenen hindurch, von Studierenden bis hin zu den Klinik- und Institutsleitungen. Gleiches zeichnet sich ab für einen Teil der therapeutischen Disziplinen. Auch dies gibt den eingeschlagenen Weg zur

Präzisionsmedizin wieder. Auf derartige Veränderungen müssen und werden sich Ärztinnen und Ärzte einstellen, nicht nur an den Kliniken, auch im Bereich von Niederlassungen der unterschiedlichen Formate.

Diese Beispiele zeigen Veränderungsprozesse auf, die bis in das Arzt-Patienten-Verhältnis ausstrahlen: in ein Bündnis der ganz besonderen Art, das künftig nicht weniger relevant sein wird; es wird ganz im Gegenteil stetig an Bedeutung zunehmen. Dies erklärt sich durch veränderte Informationsflüsse, durch Einbindung von Computersystemen von Arzt und Patient, die teilweise sogar zwischen Arzt und Patienten vermittelnd eingeschaltet werden.

Bereits heute haben wir es quer durch alle Altersschichten immer mehr mit aufgeklärten, selbstbewussten Patienten zu tun, die ärztliche Entscheidungen hinterfragen. Viele Patienten kommen durchaus informiert in die Praxis oder Klinik. Der in diesem Zusammenhang gelegentlich gefühlte Rechtfertigungsdruck für Ärzte wird weiter zunehmen. Auch werden immer häufiger Fragen nach Zweitmeinungen vorgebracht, über eine persönliche oder eine telemedizinische Konsultation. Hiermit wiederum kann nicht jeder umgehen. Nicht selten bewerten Mediziner*innen solche Anliegen als Vertrauensverlust, was schade ist, verlieren Patienten dadurch erst recht Vertrauen zu ihren ärztlichen Partnern. Ärzte sind gut beraten, mit Fragen nach Zweitmeinungen gelassen umzugehen. Patienten dürfen vor der Äußerung eines solchen Wunsches um Einbeziehung weiterer Ärztinnen und Ärzte in ihr persönliches gesundheitliches Anliegen kein schlechtes Gewissen oder gar Angst entwickeln. Oft hilft es, in die Rolle des Patienten zu schlüpfen und sich dessen Angsterleben vorzustellen. Hierzu gehört es auch, einen respektvollen Umgang miteinander zu trainieren.

Die künftige Arzt-Patienten-Beziehung wird weniger hierarchisch geprägt als vielmehr von Kommunikation und Partnerschaft gekennzeichnet sein. Die Ärztinnen und Ärzte werden im engen Austausch mit ihren Patienten und deren Angehörigen Entscheidungen unter Nutzung aller digitaler Möglichkeiten treffen, mit einem anderen Rollenverständnis als bisher, aber nach wie vor als Entscheidungsträger. Intelligente Computersysteme sollen und werden dabei helfen, die Patienten besser zu versorgen. Sie ersetzen aber auch in Zukunft nicht die Ärztinnen und Ärzte.

Die Maschine, wenn man es so ausdrücken darf, wird sowohl der Ärzteschaft als auch den Patientinnen und Patienten immer mehr medizinische Informationen bereitstellen, unterlegt mit Künstlicher Intelligenz (KI). Die verantwortungsvolle und erfolgreiche Bewertung und Nutzung dieser Informationen verlangt nach

dem vorerwähnten, noch engeren Arzt-Patienten-Verhältnis als bisher, auch weil die Bewertung diagnostischer und therapeutischer Strategien ohne digitalbasierte Datenanalyse im Kontext der Präzisionsmedizin teilweise schier unmöglich wird. Und dies ist ebenfalls eine ärztliche Aufgabe, gilt es, die anvertrauten Patienten bestmöglich auf einem immer komplexer werdenden Diagnostikpfad zu begleiten und dann zwischen verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten Empfehlungen auszusprechen.

Bei all dieser Weiterentwicklung bleibt der Arzt für die Patienten nach wie vor der wichtigste Ansprechpartner beim Thema „Krankheit“. Allerdings ändert die Digitalisierung immer öfter Inhalt und Umfang der ärztlichen Inanspruchnahme. Bei gesundheitlichen Themen ist in vielen Fällen nicht der Arzt oder Apotheker der erste Ansprechpartner. Immer häufiger wird zuerst „Dr. Google“ befragt. Die besondere Bedeutung des Internets für die Arzt-Patienten-Beziehung wird aus einer Studie der Gesellschaft für Innovative Marktforschung deutlich. Fast 70 Prozent aller Befragten, die sich innerhalb eines Jahres über Gesundheitsthemen informierten, suchten das Internet auf, eine leicht geringere Anzahl fragte ihren Arzt. Hingegen wurden Apotheker, Krankenkassen und das soziale Umfeld nur von gut jeweils 30 Prozent der Befragten zu Rate gezogen.

Für die Ärzte bedeutet dies, dass sie die Deutungshoheit über medizinische Fragen mittlerweile mit einer ganzen Reihe – wie auch immer kompetenten – künstlicher oder natürlicher Experten teilen müssen, die vom Patienten zu Rate gezogen werden. Dies gilt bei Weitem nicht nur für Fragen zur Diagnostik, auch im Kontext therapeutischer Fragen haben Patienten für manche Abschnitte ihres Patientenlebens eine zumindest anteilige Autonomie erlangt. So setzen neue Technologien wie Software zur Auswertung des Blutzuckerverlaufs, kontinuierliches Glukose-Monitoring oder Flash-Glukose-Monitoring die Patienten in die Lage, ihre Erkrankung weitgehend selbstständig zu „managen“. Diese Entwicklung wiederum ist eine gute, sollte die kostbare Kontaktzeit zwischen Arzt und Patient nicht für maschinell zu erledigende Fragestellungen aufgebraucht werden. In diesem Zusammenhang ebenfalls bedeutsam ist der sich immer stärker abzeichnende Ärztemangel in dünn besiedelten Regionen, in denen die sich zahlenmäßig ebenfalls reduzierenden Apotheken die aufkommenden Lücken sicherlich nicht verringern können.

Die vorgenannten Ausführungen verdeutlichen die sich abzeichnende Zeitenwende der Arzt-Patient-Beziehung vor dem Hintergrund der sich immer stärker vollziehenden Digitalisierung. Beide Seiten machen ihre Erfahrungen mit

Angeboten und Informationen aus der digitalen Welt. Letztendlich aber werden Arzt und Patient vielleicht sogar stärker als je zuvor zusammenrücken, wobei sich das Arztbild in diesem Prozess ebenfalls deutlich verändern wird. Der Arzt von morgen wird eine neue Rolle einnehmen: Nicht mehr als allwissender Mediziner, sondern als Partner, zumindest weitestgehend auf Augenhöhe, der mit aufgeklärten und selbstbewussten Patienten und unterstützt durch Künstliche Intelligenz die Entscheidungen zur bestmöglichen Behandlung trifft. Die Ärzte werden ohne Berührungsängste die Möglichkeiten der Digitalisierung, wo immer sinnvoll, zum Wohl ihrer Patienten einsetzen. Das ist auch folgerichtig, denn das ärztliche Ethos ist seit jeher davon geprägt, den Menschen immer die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen.

In diese aktuelle Phase fallen diverse Fortschritte in der Medizin. Heute noch unheilbar erscheinende Erkrankungen werden besiegt werden können, müssen wir uns doch immer wieder vor Augen halten, dass die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Krankheit maßgeblich eben auch damit zu tun hat, dass wir für die Heilung chronischer Erkrankungen zu wenig anzubieten haben. Die Genomdiagnostik wird ebenso an Bedeutung gewinnen wie das Wissen um Genomik, das Mikrobiom, Präzisionsmedizin, Präzisionsprävention und um Präzisions-Life-Style. Gleichmaßen wird die Pharmakogenetik immer stärker in die Therapieentscheidung eingreifen. In den USA gibt es heute bereits klinische Institutionen, in denen der Entscheidung für ein bestimmtes Medikament eine pharmakogenetische Untersuchung vorangeht, eben um die individuelle Wirksamkeit des Medikamentes bestmöglich voraussagen zu können. Der gar nicht so selten von Ärzten zu hörende Beisatz: „Versuchen wir es zunächst mal mit ...“ wird in wohl 10 Jahren schon seltener zu hören sein als noch heute. Mit all diesen Entwicklungen einhergehend entwickelt sich auch das Gebiet der Disease Interception, eine Thematik, in der Mediziner, Datenwissenschaftler, Pharmazeuten, diverse Naturwissenschaftler, aber auch Ethiker, Neuland betreten.

Disease Interception hat zum Ziel, den krankmachenden Prozess, oder die zur Erkrankung führende Veranlagung, durch eine wirksame Intervention zu unterbrechen, damit sich erst gar keine Krankheit entwickelt. Zu Beginn dieser Überlegung steht naturgemäß das Verständnis um diesen Ansatz und schließlich die Erkennung einer solchen Möglichkeit. Hierbei kommt eine besondere Bedeutung Biomarkern zu, die Vorstufen von krankmachenden Veränderungen anzeigen. In dieser Phase steht der Mensch am Beginn eines Prozesses, der mit hoher Wahrscheinlichkeit in eine Erkrankung münden wird. Und genau hier setzt die Disease Interception an: Die Krankheit vor ihrem Ausbruch abfangen zu kön-

nen. Damit werden Ärzte in die Lage versetzt, den Patienten zu helfen, bevor die Krankheit symptomatisch ist, und schon Beschwerden eingesetzt haben. Mit einer solchen Entwicklung würden Erkrankungen dann nicht mehr nur behandelt, sie könnten sogar verhindert oder zumindest verzögert werden. Die Formulierung solcher Ziele ist aus ärztlicher Sicht mehr als nachvollziehbar, hat man nicht selten aus frustrierten Behandlungserlebnissen aufgegeben oder zumindest verlernt, das Unmögliche möglich machen zu wollen.

Disease Interception ist ein noch recht neuer Ansatz, der dem Patienten zunächst einmal ärztlicherseits erläutert werden muss. Natürlich ist hierfür auf Seiten des Aufklärenden ein profunder Kenntnisstand zum potenziell zu beeinflussenden Krankheitsbild und zu möglichen Beeinflussungsmechanismen erforderlich. Schließlich geht es bei den aufkommenden Patientenberatungen zur Verhinderung oder Abschwächung eines anzunehmenden Krankheitsausbruchs um eine extrem vertrauens- und verantwortungsvolle Aufgabe. Die Ärzte müssen sich mit verschiedenen Behandlungsmodalitäten auseinandersetzen, mit letztendlich nicht immer klaren Folgen zum Zeitpunkt einer vielfach immer noch uneingeschränkt empfundenen Gesundheit. In diesem Kontext kommt erschwerend hinzu, dass es sich um Interventionsmöglichkeiten handelt, zu denen die Studien- oder wenigstens Erfahrungslage bei weitem nicht so umfangreich ist wie bei diversen bereits ausgebrochenen somatischen Krankheiten. Ebenso muss das Thema der Disease Interception Eingang ins Medizinstudium finden, um die Studierenden frühzeitig für diesen noch jungen Bereich der Medizin zu begeistern.

Disease Interception basiert auf einer individuellen Diagnose sowie der Identifizierung und medizinischen Überwachung von Menschen mit einem sehr hohen Erkrankungsrisiko. Wenn bei einem Betroffenen aufgrund einer genetischen Disposition, einer somatisch-genotypischen Mutation oder von Umwelteinflüssen symptomfreie Veränderungen feststellbar werden, hat die Übergangsphase begonnen. Hier können Maßnahmen zur Unterbrechung des krankmachenden Prozesses eingesetzt werden. Disease Interception richtet sich also aktuell immer noch zunächst an eine identifizierbare Hochrisiko-Gruppe, die Gefahr läuft, in absehbarer Zeit schwer zu erkranken.

Patienten, die sich im Kontext der Disease Interception beraten lassen wollen, werden vielfach zunächst gar nicht wissen, wo sie eine fundierte Information erhalten können. Nicht wenige werden sich im Internet informieren und erst anschließend ihre Hausärztinnen und Hausärzte zur Beratung kontaktieren. Diesem Wunsch des sich informierenden Menschen – „Patient“ ist wegen der

fehlenden Symptomatik vielleicht noch nicht der exakt treffende Begriff – sollte zunächst einmal ärztliches Verständnis entgegengebracht werden. Es braucht also – wie immer – eine auch im Kontext der Disease Interception umfangreiche Qualifikation, initial zumindest dahingehend, wo der Nachfragende einen fachkundigen Rat bekommen kann.

Kommen wir zur bereits angesprochenen Frage um die geeignetste Begrifflichkeit, mit der man den sich zur Disease Interception informierenden Menschen bezeichnen kann. Ist es der „Patient“ oder vielleicht bessert der „Klient“? Vielleicht hilft bei diesem Entscheidungsprozess ein kurzer Blick in Wikipedia. Als Patient (aus lateinisch *patiens*, „geduldig, aushaltend, ertragend“) wird dort ein Mensch bezeichnet, der ärztliche Dienstleistungen oder Dienstleistungen anderer Personen, die eine Heilbehandlung durchführen, in Anspruch nimmt. Dabei kann es sich um die Vorbeugung, Feststellung oder medizinische Behandlung von Krankheiten oder Folgen eines Unfalls handeln. In einigen psychotherapeutischen Behandlungsverhältnissen wird der Begriff des Klienten bevorzugt (z. B. in der klientenzentrierten Psychotherapie bzw. Gesprächstherapie). Ein Klient (abgeleitet von lateinisch *cliens* „Anhänger, Schützling, Höriger“) ist der Auftraggeber oder Leistungsempfänger bestimmter Beratungsberufe, etwa von Notaren, Rechtsanwälten, Steuerberatern, Wirtschaftsprüfern oder Sozialpädagogen. Den Begriff verwenden laut Wikipedia gelegentlich auch Therapeuten und Angehörige von Pflegeberufen in Abgrenzung zum „Patienten“, um den Dienstleistungscharakter ihrer Tätigkeit zu betonen. Beide genannten Definitionen beantworten die aufgebrachte Fragestellung nicht zweifelsfrei, lassen Bewertungen in beide Richtungen zu, die aus der Gesamtschau des Verfassers allerdings den Begriff des Patienten favorisieren lassen. Schließlich befindet sich die Disease Interception noch nicht in einem solchen Stadium, dass man von einem Routineverfahren der Gesundheitsintervention sprechen kann. Aktuell und sicherlich noch eine ganze Zeit lang, werden Ärztinnen und Ärzte Interventionen zur Disease Interception vornehmen und nicht anderweitig ausgebildete Gesundheitscoaches; handelt es sich dabei doch nicht nur um zu treffende therapeutische Maßnahmen, sondern auch um die Antizipation und damit Beratung realer Krankheitsbilder.

Gleichfalls wird man im Kontext des Beginns des Disease Interception-Zeitalters mit Sicherheit den Fokus der Aufmerksamkeit nicht auf das große Spektrum aller Krankheitsbilder richten. Wie zuvor erwähnt, wird es zunächst um die Identifizierung von Menschen mit sehr hohem Erkrankungsrisiko für ganz bestimmte Erkrankungen gehen. Ist dies geschehen und der Wille der ratsuchenden Person eingeholt, kann diese in ein individuelles medizinisches Monitoring aufgenom-

men werden. Ist die Zeit dann reif, wie auch immer diese Phase später definiert werden wird, folgt die Initiierung einer gezielten Intervention zum richtigen Zeitpunkt, den man als „Interception Window“ bezeichnet.

Wie die Digitalisierung die Medizin fundamental verändern wird, einhergehend mit dem bereits erläuterten Wandel von im Gesundheitswesen angesiedelten Berufsbildern, bis hin zum Verschwinden bzw. zur Neugestaltung von Tätigkeitsprofilen, so wird ein weiteres Fachgebiet auch im Kontext der Disease Interception erheblich an Bedeutung gewinnen. Hierbei handelt es sich um die Ethik. Hierzu passend erläuterte Frau Dr. Iris Zenzoum, frühere Vorsitzende der Geschäftsführung von Janssen Deutschland, in einem mit Anna Seidinger geführten Interview für die FAZ: „Darüber hinaus müssen wir uns dann auch mit ethischen, vielleicht auch religiösen Fragestellungen befassen. Ist eine 60-prozentige Eintrittswahrscheinlichkeit einer Krankheit hoch? In welchen Indikationen rechtfertigt sie eine Intervention? Das sind nur zwei von zahlreichen Fragen, zu denen wir den gesellschaftlichen Diskurs brauchen. Gerade im Gespräch mit Medizinerinnen hören wir immer wieder, dass sie ethischen Fragestellungen im Zusammenhang mit Disease Interception eine hohe Bedeutung beimessen.“

Befasst man sich etwas ausführlicher mit dem Thema der Disease Interception, rücken sehr rasch diverse konkrete Fragen in den Mittelpunkt. Wo exakt wird beispielsweise diese Entwicklung vorangetrieben, wo sind qualitativ hochkarätige Informationen zu Krankheitsbildern und konkret zu den Patienten vorhanden? Das Smart Hospital bringt diese Voraussetzungen mit sich. Dieses Krankenhaus der Zukunft ist ein digitalisiertes, innovatives und prozessoptimiertes Klinikum, das auch durch den Einsatz künstlicher Intelligenz deutlich effizienter und vernetzter arbeitet als heute und zudem den Menschen und sein Wohlbefinden noch stärker in den Fokus der Arbeit rückt. Das Smart Hospital wird nicht durch die baulichen Grenzen aus Beton, sondern durch die Gesundheits- und Krankengeschichte von Patienten definiert. Es ist ein zentraler Bestandteil in der Gesundheitsversorgung und als Smart Hospital Steuerungsplattform einer „Medical Cloud“, die weit vor der Einweisung des Patienten ins Krankenhaus beginnt und nach der erfolgten klinischen Behandlung weit in die poststationäre Phase hineinreicht – bis hin zur Rehabilitation, dem Monitoring und dem Einsatz von Wearables. Neben der Behandlung erkrankter Menschen gilt ein weiterer Kerngedanke künftig eben auch der Disease Interception, also der kontinuierlichen Gesunderhaltung sowie der frühen Beeinflussung von Krankheiten noch vor deren Entstehung statt des seit Jahrhunderten etablierten „Reparaturbetriebs“.

Alle Sektoren der medizinischen Leistungserbringung werden auf der Steuerungsplattform des Smart Hospitals zusammenrücken. Insbesondere intensiviert wird die Zusammenarbeit zwischen klinischen Medizinerinnen und niedergelassenen Ärztinnen. Vorsorge und die Rehabilitation nach erfolgtem Eingriff werden Hand in Hand gehen. Dazu erforderlich ist eine leistungsfähige IT-Infrastruktur mit einer Elektronischen Patientenakte als zentralem Bestandteil, die wiederum über Schnittstellen Kommunikation mit kooperierenden Partnern bietet. In solchen Diskussionen aktuell noch viel zu wenig berücksichtigt sind die Apotheker, deren Kenntnisse um die Medikation der Menschen erheblich sind. Natürlich gilt es, die Vorgaben des Datenschutzes bei all diesen Aspekten zu berücksichtigen.

Die enge Kooperation von Medizinerinnen, Naturwissenschaftlerinnen und Datenspezialistinnen wird, unterstützt von u. a. Psychologinnen, Ethikerinnen und Juristinnen, Forschungsprojekte zur Disease Interception in einem Smart Hospital ermöglichen. Die zusätzliche Einbeziehung auch und ganz besonders von Patienteninteressen ermöglicht das Smart Hospital Essen bei solch komplexen Fragestellungen über das 2016 gegründete Institut für PatientenErleben. Schon heute hat diese Einrichtung den Auftrag, sich mit dem Themenkomplex Disease Interception zu befassen.

Die Gedanken zum Arzt-Patienten-Verhältnis im Kontext der Disease Interception zusammenfassend, lässt sich zum Ende dieses Kapitels feststellen, dass wir mit der Disease Interception eine der wohl spannendsten Entwicklungen in der zukünftigen Medizin vor uns haben. Hierbei gilt es, Chancen und Risiken sorgsam abzuwägen, Möglichkeiten und Grenzen zu identifizieren, den Bereich der Ethik nicht zu vernachlässigen, allerdings in einer Art und Weise, welche die Entwicklung dieses neuen Gebietes nicht ausbremst. Die Steuerungsplattform eines Smart Hospitals, auf der alle Institutionen und Berufsgruppen des Gesundheitswesens vernetzt agieren, bietet sich an, um Disease Interception verantwortungsvoll und wissenschaftlich fundiert zu erproben und einzuführen. Dem Arzt-Patienten-Verhältnis kommt bei all diesen Überlegungen die allergrößte Bedeutung zu; werden sich Patientinnen und Patienten hier doch einer Intervention unterziehen, von der man aktuell noch immer sehr wenig hinsichtlich des Erfolges und der Begleiterscheinungen bewerten kann. Umso wichtiger ist die ganz enge kompetente und vertrauensvolle Interaktion der Betroffenen mit den sie beratenden und behandelnden Ärztinnen und Ärzten. In Anbetracht des zu betretenden Neulands ergibt sich aktuell für verschiedene Berufsgruppen die große Chance zur Spezialisierung im Gebiet der Disease Interception, mit klarer Fokussierung auf einen interdisziplinären Ansatz.

Disease Interception aus der Perspektive von Medizin und datenbasierter Diagnostik

Chancen der Disease Interception in der Onkologie

Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab

Einführung

Die steigende Anzahl der Krebsdiagnosen stellt weltweit eine Herausforderung für Medizin und Gesellschaft dar. Nach einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation erhält jeder fünfte Mann und jede sechste Frau im Leben eine Krebsdiagnose. Als entscheidender Faktor hierfür wird das steigende Durchschnittsalter der Bevölkerung angesehen. Die Zahl der krebsbedingten Todesfälle im Jahr 2018 wurde laut der IARC (Internationale Agentur für Krebsforschung) auf 9,6 Millionen geschätzt. Eine aktuelle Studie der IARC geht davon aus, dass allein in Europa jährlich 3,2 Millionen Menschen neu erkranken und 1,7 Millionen sterben. Laut der Studie, die in *Annals of Oncology* veröffentlicht wurde, sterben die meisten Menschen an Lungenkrebs, kolorektalen Krebsformen sowie Brust- und Magenkrebs.¹

Wie kann man Krebs verhindern, frühzeitig erkennen oder besser heilen? Das Konzept der Disease Interception passt sich hier als zukunftsweisender Baustein ein (Abb.1 modifiziert nach Beane et al., *Lancet Oncology* 2017).²

Prävention

Neben dem Alter sind für viele Arten von Krebserkrankungen Faktoren bekannt, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen können. Durch das rechtzeitige Erkennen und Vermeiden gesundheitsschädlicher Einflüsse (Rauchen, Alkohol, umweltschädigende Substanzen, Bewegungsmangel, fettreiche Ernährung, chronische Infekte) kann das persönliche Krebsrisiko gesenkt werden und somit eine aktive Prävention greifen. Aktuelle Auswertungen des Deutschen Krebsforschungszentrums belegen, dass über ein Drittel der Krebsneuerkrankungen in Deutschland so vermeidbar wären.³

Früherkennung

Viele maligne Erkrankungen entwickeln sich sehr langsam über mehrere Vorstufen hinweg und werden häufig erst in späten Stadien erkannt. Bis zur Diagnose-

Einbettung der Disease Interception in herkömmliche Maßnahmen in der Onkologie

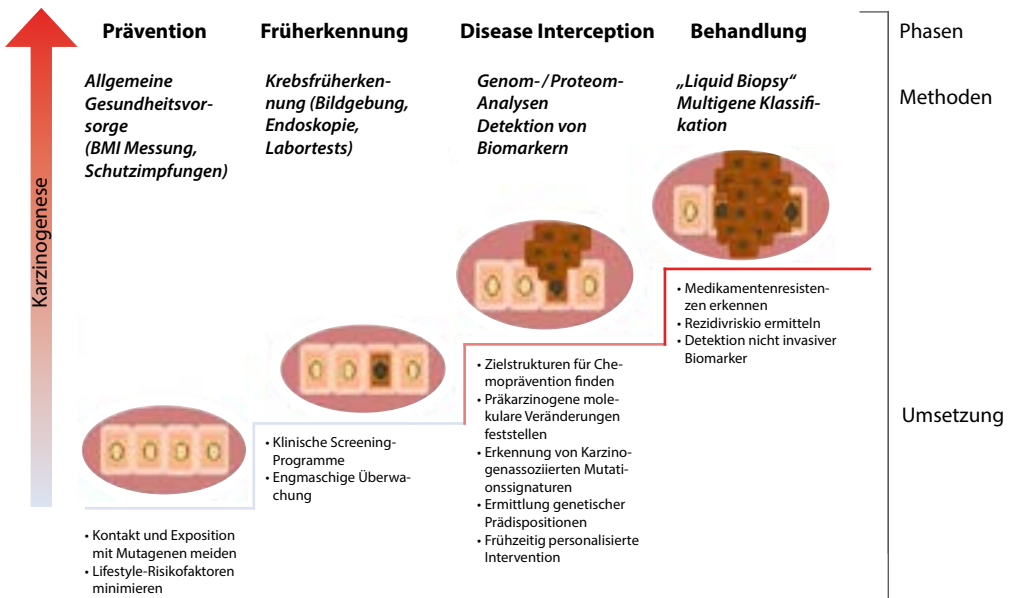


Abb. 1: Durch Maßnahmen der Prävention soll die Krebsentstehung verhindert werden. Die Gesellschaft selbst kann das Risiko einer Krebserkrankung durch die Minimierung oder Vermeidung bekannter Lebensstilfaktoren reduzieren. Die Aufklärung über bekannte Risikofaktoren, wie Genussmittelkonsum (Tabak, Alkohol), Umwelteinflüsse, Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmangel (Übergewicht, Adipositas) tragen dazu bei, das persönliche Krebsrisiko zu senken. Chronische Infektionen, etwa mit tumorfördernden Viren, sind bekannte Auslöser und können durch Impfungen vermieden werden. Allgemeine Früherkennungsmethoden ergänzen die Prävention und tragen zur engmaschigen Überwachung maligner Veränderungen bei.

Durch die Disease Interception ist es darüber hinaus zu Beginn des Krankheitsverlaufes möglich, über die Erkennung genetischer Faktoren und Biomarker therapeutisch zielgerichtet zu intervenieren und somit den Ausbruch oder das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, bis hin zu einer individualisierten frühzeitigen Behandlung der manifesten Erkrankung. Mit Hilfe von Genom- und Proteom-Analysen, die als wichtige Methoden der Disease Interception gelten, können Karzinogen-assoziierte Mutationssignaturen und genetische Prädispositionen ermittelt werden, um damit Hochrisiko-Patienten frühzeitig zu erkennen. Durch die genaue Analyse präkanzerogener Gewebe können mögliche Zielstrukturen für eine zielgerichtete Chemoprävention und Biomarker identifiziert werden.

Im Fall der fortgeschrittenen Krebserkrankung können weniger invasive Biomarker, die über „Liquid Biopsy“ ermittelt werden, für die Individualisierung der Behandlung und der Krankheitsüberwachung hilfreich sein.

stellung haben so die Erkrankungen Zeit, sich durch komplexe genomische Veränderungen zu manifestieren und zu diversifizieren, was bereits zur Resistenz gegenüber Therapeutika beitragen kann. Demzufolge können fortgeschrittene Tumore häufig nur wenig effektiv behandelt und noch weniger geheilt werden.

In diesem Zusammenhang gibt es in Deutschland bereits gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramme, die freiwillig sind und deren Kosten von den Krankenkassen getragen werden. Ziel der prophylaktischen Intervention ist es, Krebsarten bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung zu erkennen, Vorstufen frühzeitig zu entfernen und zu behandeln. Durch umfassende Routine-Tumor-Screenings ist dies z. B. für Brustkrebs, Darmkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Hautkrebs und Prostatakrebs möglich.

Studienergebnisse belegen, dass die Mortalität bei Brustkrebs um 20 % zurückging⁴ und CT-Screenings bei Hochrisiko-Patienten die Lungenkrebssterblichkeit um 20 % senken.⁵

Entscheidend hierbei ist aber die Sicherheit und Zuverlässigkeit der Methode. Der Patient darf nicht unnötig belastet werden, und der Nutzen muss größer sein als das mögliche Risiko. Ebenso muss eine frühe Behandlung zu einem besseren und längeren Überleben führen als im späteren Erkrankungsstadium.⁶

Disease Interception

Disease Interception in der Onkologie bedeutet, wertvolle Zeit in der Entwicklungsphase der Erkrankung durch therapeutische personalisierte Intervention zu nutzen, um so den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern.

Bisher wurde insbesondere versucht, mit allgemeinen therapeutischen Interventionsmaßnahmen wie der Chemoprävention, der Tumorentwicklung vorzubeugen.

Grundlage hierfür waren im Wesentlichen statistische Biomarker oder Assoziationsstudien (Tabelle 1).

Medikamentengruppen	Krebsart	Referenzen
COX-2 Inhibitoren	Darmkrebs	7; 8
antihormonelle Substanzen	Brustkrebs	9
nichtsteroidale Entzündungshemmer	Darmkrebs	10

Tab. 1: Beispiele für Chemoprävention in der Krebstherapie

Die tägliche Gabe von Entzündungshemmern scheint vor allem beim Darmkrebs protektiv zu sein. Der genaue Wirkmechanismus ist bis jetzt allerdings noch unklar. Aktuelle Untersuchungen mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern wurden begonnen, in denen die Anwendung dieser Medikamente hinsichtlich der Veränderung von Krebsbiomarkern untersucht wird.¹⁰ Das Nebenwirkungsrisiko einer solchen Therapie (z. B. eine erhöhte Blutungsgefahr) sollte allerdings vertretbar sein und bei jedem einzelnen Patienten abgeklärt werden.

Jüngste Fortschritte auf dem Gebiet der Genomik und Proteomik bieten große Möglichkeiten, die molekularen Veränderungen während der Karzinogenese besser zu verstehen und damit neue Strategien in der frühzeitigen zielgerichteten Therapie, der sog. Disease Interception, zu entwickeln. Umfangreichere genomische Analysen von prämaligen Läsionen könnten die Liste weiterer Kandidatengene, die für molekulare Angriffspunkte codieren, erweitern. Außerdem kann im Vorfeld durch genetische Tests individuell abgeklärt werden, ob Chemopräventionsmaßnahmen wirken können.

Das bessere Verständnis der veränderten molekularen Prozesse, die der Entstehung bösartiger Erkrankungen vorangehen, ermöglicht eine bessere Erprobung gezielter Therapien, wie z. B. Immuntherapien oder Impfstoffe, basierend auf Neo-Antigenen.

So entstand auf Basis des zellulären/molekularen Profils von präkanzerösem Gewebe und dessen Mikroumgebung der GenomAtlas von Krebsvorstufen (PCGA).¹¹ Er zeigt neue Zielstrukturen auf, die möglicherweise als neue, frühe Biomarker in der Überwachung und in der Therapie genutzt werden können. Hierdurch können auch genetische Prädispositionen ermittelt werden. Dies ermöglicht eine bessere Einteilung in Hochrisiko-Patienten verbunden mit einer engmaschigen Überwachung. Außerdem ermöglicht diese Technologie die Detektion sogenannter kanzerogen-assoziiertes Mutationssignaturen in Tumorarten.^{12, 13}

Diese intensive Forschung an Frühformen von Krebserkrankungen ermöglicht es, frühe molekulare Abläufe in der Karzinogenese zu verstehen, und so neue Therapieansätze zu entwickeln.

Behandlung

Lange Zeit konnte eine Krebsdiagnose nur durch invasive Methoden gestellt werden, in dem Tumormaterial mittels Biopsien entnommen wurde; meist ein auf-

wändiges Verfahren, das risikobehaftet ist, die Diagnose und somit die Behandlung verzögert und bei gutartigen Tumoren unnötig ist.

Zunehmend befinden sich minimal invasive Methoden wie Genom-basierte Tests in Entwicklung, die die Diagnose möglicherweise beschleunigen können.

So könnten genexpressions-basierte Diagnostikverfahren mittels Biomarker unnötige invasive Eingriffe für Patienten mit gutartigen Lungenveränderungen vermeiden.¹⁴

Darüber hinaus können Tumorzellen und ihr genetisches Material (zirkulierende DNA, Exosomen, zirkulierende Tumorzellen (CTC)) nicht nur im Gewebe nach einem invasiven Eingriff, sondern auch im Blut nachgewiesen werden. Dies wird als „Liquid Biopsy“ bezeichnet.

Mit dieser Methode kann das Ansprechen auf die Therapie, können Medikamentenresistenzen und das Rezidiv-Risiko überwacht werden. Dieses System wurde durch die FDA für die Kontrolle (CTC im Blut) von Patienten mit Brust-, Prostatakrebs und Kolorektalkarzinom zugelassen.¹⁵

Durch weitere Hochdurchsatz-Technologien zur DNA- und RNA-Analyse wurden mehrere Multigen-Klassifikationen entwickelt (z. B. für Brustkrebs bei östrogenrezeptor-positiven, nodal negativen Patientinnen). Diese können wichtige Werkzeuge darstellen, um das Rezidiv-Risiko früh zu erkennen.¹⁶

Herausforderungen für Disease Interception

Wie bereits erwähnt, muss im Rahmen der zunehmenden Möglichkeiten der Früherkennung insbesondere im Bereich der therapeutischen Intervention jedoch immer der Nutzen für den Patienten abgewogen werden.

Die aus der Früherkennungsmaßnahme abgeleitete therapeutische Intervention muss, wie dargelegt, auf mögliche Nebenwirkungen und ihre Effektivität geprüft werden. Dies gilt insbesondere, wenn selbst eine frühe Intervention nicht mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit der Heilung einhergeht. Hier stellt die Identifizierung einer Patientengruppe, die von einer solchen frühzeitigen Intervention profitiert, häufig eine Herausforderung dar, da hier hohe Ansprüche an Biomarker hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussagekraft, einen Ausbruch der Erkrankung über einen bestimmten Zeitraum vorherzusagen, gestellt werden müssen. Hierbei ist sowohl eine mögliche Überbehandlung von Patienten, die auch ohne Behandlung über Jahre keinen Krankheitsausbruch erlebt hätten, als auch das Vorent-

halten einer Therapie („Untertherapie“) für Patienten mit einem vorzeitigen Ausbruch der Erkrankung und den daraus folgenden, möglicherweise irreparablen, körperlichen Beeinträchtigungen zu berücksichtigen.

Beispielkrankung aus der Onkologie – Multiples Myelom

Eine beispielhafte Konstellation hierfür findet sich bei den malignen Plasmazellerkrankungen, d. h. dem Multiplen Myelom und seinen Vorstufen. Es handelt sich hierbei um eine typischerweise von transformierten Plasmazellen im Knochenmark ausgehende bösartige Erkrankung, die weiterhin in aller Regel nicht heilbar ist, die zweithäufigste Krebsart des blutbildenden Systems und ca. 1 % aller neudiagnostizierten Krebsarten ausmacht. Die Erkrankung beginnt mit einer, oft nicht diagnostizierten, gutartigen Präkanzerose, der sogenannten monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), und entwickelt sich in einem sehr heterogenen Verlauf über eine zunächst symptomlose Zwischenstufe mit unterschiedlicher Latenzzeit zu einer malignen Erkrankung, dem symptomatischen Multiplen Myelom. Aufgrund eingeschränkter, nicht zur Heilung führender Therapieoptionen, überwiegend basierend auf Steroiden und Chemotherapeutika, galt über viele Jahrzehnte hinweg die Richtlinie, eine Therapie erst mit dem Auftreten definierter Organfunktionseinschränkungen, wie Blutarmut, Nierenversagen und Knochenschäden einzuleiten.¹⁷ Erkrankungsformen, die zwar die sonstigen Definitionen eines Multiplen Myeloms erfüllten, jedoch keine Einschränkungen in den genannten Organfunktionen aufwiesen, wurden asymptomatisches multiples Myelom oder *Smoldering Myeloma* genannt. Durch in den letzten beiden Jahrzehnten aufgekommene zahlreiche neue Behandlungsansätze, die meist spezifischer und besser verträglich sind, stellte sich jedoch zunehmend die Frage, ob ein frühzeitigerer Therapiebeginn nicht von Vorteil sein könnte. Die Herausforderung hierbei war, sowohl eine Übertherapie von Patienten mit *Smoldering Myeloma* zu vermeiden, die zum Teil auch ohne Therapie oft jahrelang einen stabilen Krankheitsverlauf aufwiesen; ebenso jedoch auch eine „Untertherapie“ bei denjenigen Patienten zu vermeiden, die rasch Organschäden entwickelten, welche häufig nicht mehr reversibel sind (z. B. Knochenbrüche oder Nierenversagen). Durch retrospektive klinische Studien zur prädiktiven Bedeutung z. B. von Befunden in bildgebenden, serologischen und Knochenmarksuntersuchungen gelang es, Biomarker zu identifizieren, die für die jeweilige Patientengruppe eine Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Organschäden von 50-80 % innerhalb von 1-2 Jahren anzeigten. In einer internationalen Konsensuskonferenz 2014 wurden daraufhin die entsprechenden Leitlinien um diese

Biomarker erweitert, so dass Patienten mit mindestens einem dieser Merkmale nun der neu definierten Gruppe mit „therapiepflichtigem multiplen Myelom“ zugerechnet werden.¹⁸ Diese Entscheidung basierte auch auf einer im Jahr 2013 veröffentlichten Studie, die Patienten mit *Smoldering Myeloma* und den Nachweis dieser Hochrisiko-Merkmale randomisiert verglich zwischen der zuvor gültigen, abwartenden Strategie bis zum Auftreten von Organschäden – und einer frühen therapeutischen Intervention durch die Gabe von Immunmodulatoren und Glucocorticoiden, eine Kombination an Medikamenten, wie sie mittlerweile auch für die Erstlinientherapie der Erkrankung zugelassen ist. Hierbei zeigte sich, dass nicht nur Organschäden erheblich später bzw. seltener auftraten, sondern auch, dass das Überleben der Patienten in der behandelten Gruppe signifikant verlängert wurde.¹⁹

Allerdings ist das *Smoldering Myeloma*, entsprechend der neuen Definition der Leitlinien von 2014, auch weiterhin eine sehr heterogene Erkrankung. Im Wesentlichen lassen sich die klinischen Verläufe in drei Gruppen zusammenfassen. Patienten, die auch weiterhin mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von ca. 75% innerhalb von fünf Jahren in ein behandlungspflichtiges Stadium übergehen, unterscheiden sich von Patienten, die eine sehr langsam zunehmende Krankheitsaktivität über viele Jahre hinweg aufweisen und teilweise sogar über mehr als 10 Jahre stabile Phasen der Erkrankung haben. Für die erstgenannte Gruppe an Patienten mit einem sogenannten Hochrisiko – *Smoldering Myeloma* – werden nun zunehmend Behandlungsansätze in klinischen Studien geprüft, mit dem Ziel, entweder durch moderne, zielgerichtete Therapien ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, oder sogar durch intensive Kombinationstherapien möglicherweise eine Heilung zu erzielen. Für den ersten Ansatz bieten sich insbesondere Formen der Immuntherapie, z. B. durch monoklonale Antikörper an, da diese häufig von wenig Nebenwirkungen begleitet sind und in den frühen Stadien der Myelomkrankung das körpereigene Immunsystem der Patienten im Allgemeinen noch wenig beeinträchtigt ist. Hierzu wurden 2017 erste, vorläufige Daten präsentiert, die im Rahmen der CENTAURUS-Studie unter Einsatz verschieden häufiger Gaben eines monoklonalen Antikörpers, den Effekt auf den Krankheitsverlauf untersuchten. Es zeigten sich erste Hinweise auf einen Vorteil einer längerfristigen Antikörpergabe.²⁰ Dieses Konzept der frühzeitigen Immuntherapie wird aktuell in einer randomisierten Studie (AQUILA) im Vergleich zur alleinigen Beobachtung prospektiv getestet.

Der andere Ansatz, Patienten mit *Smoldering Myeloma* und hohem Progressionsrisiko mit dem Ziel einer möglichen Heilung intensiv zu behandeln, wird derzeit ebenfalls in mehreren Studien verfolgt. Hierbei kommen Kombinationstherapien

aus z. B. einem Proteasomeninhibitor, einem Immunmodulator, einem Steroid und ggf. einem monoklonalen Antikörper zum Einsatz, teilweise sogar unter Einbeziehung einer hochdosierten Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Erste Ergebnisse zeigen sehr hohe Ansprechraten mit einem hohen Anteil an Patienten, bei denen selbst mit den empfindlichsten Messverfahren keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar ist.^{21, 22}

Angesichts dieser vielversprechenden, jedoch noch sehr frühen, Ergebnisse bleibt eine Reihe entscheidender Fragen zur Behandlung von Patienten mit *Smoldering Myeloma* offen. Wird eine alleinige Immuntherapie den schädigenden Krankheitsbeginn ausreichend lange verzögern? Wie definiert sich eine „ausreichend lange Verzögerung“ aus medizinischer Sicht? Wie lässt sich die Verzögerung aus Patientensicht definieren? Wird alternativ dazu eine intensive Therapie (mit intensiven Nebenwirkungen und Risiken von Komplikationen) eine endgültige Heilung erreichen können? Wird es gelingen, weitere Patientenuntergruppen zu identifizieren, die insbesondere von einer „milden“ Therapie bzw. von einer sehr intensiven Therapie profitieren?

Ausblick

Diese oder ähnliche Fragen stellen sich für viele Ansätze der Disease Interception in der Onkologie. Prospektive, kontrollierte klinische Studien werden hierfür eine Antwort liefern, sofern sie begleitet werden von umfangreichen Biomarkeranalysen zur Identifizierung der jeweilig bestgeeigneten Patientengruppe und, mindestens ebenso wichtig, von Analysen der Lebensqualität der Patienten, insbesondere in Erkrankungsstadien, die nach bisherigen Leitlinien keine Behandlung erhalten würden.

Literaturverzeichnis:

1. IARC – Internationale Agentur für Krebsforschung
<http://www.apotheke-mayr.com/Medizin/Allgemein/Allgemeine-Info/Krebs-wird-Gesundheits-system-belasten>
Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al.: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):581-92. Epub 2007 Feb 7
2. Beane J, Campbell JD, Lel J. et al.: Genomic approaches to accelerate cancer interception. *Lancet Oncol.* 2017;18(8)e494-e502.
3. Ärzte Zeitung online, 13.09.2018
4. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al.: Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* 2015; 314:1615–34.
5. Ärzteblatt online, 18.07. 2013
6. DKFZ, www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/frueherkennung/frueherkennung.php
7. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al.: Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006; 355:885–95.
8. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al.: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006; 355:873–84.
9. Lazzeroni M, Serrano D, Dunn BK, et al.: Oral low dose and topical tamoxifen for breast cancer prevention: modern approaches for an old drug. *Breast Cancer Res.* 2012 Oct 29;14(5):214.
10. Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nature Publishing Group.* 2016:1–14.
11. Campbell JD, Mazzilli SA, Reid ME, et al.: The Case for a Pre-Cancer Genome Atlas (PCGA). *Cancer Prev Res (Phila).* 2016; 9:119–24.
12. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al.: Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013; 500:415–21.
13. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, et al.: Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nature Publishing Group.* 2016; 48:607–16.
14. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al.: A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; published online May 17. doi: 10.1056/NEJMoa1504601
15. Krebs MG, Metcalf RL, Carter L, et al.: Molecular analysis of circulating tumour cells-biology and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11:129–44.
16. Györfy B, Hatzis C, Sanft T, et al.: Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Res.* 2015; 17:11.
17. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, et al.: Multiple myeloma. *Lancet.* 2009 Jul 25;374(9686):324-39.
18. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12): e538-48.
19. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):438-47.
20. Hofmeister CC, Chari A, Cohen Y, et al.: Daratumumab monotherapy for patients with intermediate or high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): Centaurus, a randomized, open-label, multicenter phase 2 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2017;130 (Suppl.1):510.

21. Korde N, Roschewski M, Zingone A, et al.: Treatment With Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncol.* 2015 Sep;1(6):746-54.
22. Mateos MV, Martinez Lopez J, Rodriguez-Otero P, et al.: Curative strategy for high-risk smoldering myeloma (GEM-CESAR): carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with KRd and maintenance with Rd. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2017;130 (Suppl.1):402.

Perspektiven der Alzheimer-Therapie

Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Dr. med. Stephan Maul

Einleitung

In Deutschland leben etwa 1,7 Millionen Menschen mit einer Demenz, weltweit gibt es über 46 Millionen Betroffene. Es wird geschätzt, dass jedes Jahr knapp 10 Millionen Neuerkrankte hinzukommen (Prince et al., 2015). Dabei treten Demenzen fast ausschließlich im letzten Lebensdrittel auf, wobei die Inzidenzraten mit zunehmendem Alter deutlich ansteigen (Rocca et al., 2011). Angesichts der vor allem in den Industrieländern steigenden Prävalenz der Demenzerkrankungen wird erwartet, dass im Jahr 2050 über 115 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen sein werden (Prince et al., 2013). Neben den großen Belastungen, die die Erkrankung für die Betroffenen und Angehörigen bedeutet, stellen Demenzerkrankungen auch für die gesamte Gesellschaft eine enorme Herausforderung dar. Die globalen sozioökonomischen Kosten, die in Folge von Demenzen entstehen, beliefen sich Schätzungen des World Alzheimer Reports 2015 zufolge auf jährlich 815 Milliarden US-Dollar, wobei der überwiegende Anteil auf die reichen Industrieländer entfiel (Prince et al., 2015). Diese Tatsache und die erwartete deutliche Zunahme von Betroffenen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten machen deutlich, wie dringend effektive Therapieansätze benötigt werden – zum einen, um das Leid der Patienten und ihrer Angehörigen zu lindern; zum anderen, um die gesamtgesellschaftlichen Kosten nicht über die Maßen anwachsen zu lassen.

Unter den Demenzerkrankungen ist die Alzheimer-Demenz mit Abstand die häufigste Form. Trotz enormer Forschungsanstrengungen in den letzten Jahrzehnten konnten die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bisher nicht abschließend aufgedeckt werden. Bekannt ist, dass der spät beginnenden Alzheimer-Erkrankung eine komplexe und multifaktorielle Genese zugrunde liegt, wobei genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen. So konnten in genomweiten Assoziationsstudien bisher über 29 verschiedene Suszeptibilitätsloci für die Alzheimer-Erkrankung beschrieben werden (Kunkle et al., 2019; Jansen et al., 2019). Von der spät beginnenden Form muss die familiäre, frühe Form der Alzheimer-Erkrankung abgegrenzt werden, bei der als Ursache Mutationen in den Genen, die für das Amyloid Precursor Protein (APP) sowie für die Proteine Presenilin 1

und 2 kodieren, identifiziert werden konnten (Cacace et al., 2016). Unabhängig von der Form der Alzheimer-Erkrankung lassen sich in den Gehirnen von Betroffenen die für Alzheimer charakteristischen Ablagerungen von Amyloid- β -Peptiden und Tau-Proteinen finden (Scheltens et al., 2016). Die weitgehend anerkannte Amyloid-Hypothese zur Entstehung der Alzheimer-Erkrankung geht davon aus, dass es zu einer Imbalance zwischen der Produktion und dem Abbau von A β -Peptiden kommt, die mitverantwortlich für die Krankheitsentstehung ist. Hierdurch kommt es zu einer Ablagerung von unlöslichen und toxischen Formen des A β -Peptids (Selkoe and Hardy, 2016). Neueren Erkenntnissen zufolge scheint die Toxizität von der Isoform der abgelagerten Amyloid- β -Peptide abzuhängen, wobei insbesondere die kleinen A β -Oligomere einen toxischen Effekt erzeugen (Sengupta et al., 2016). Viele Fragen bleiben jedoch trotz aller Bemühungen offen. So ist z. B. nach wie vor nicht geklärt, welche genauen Zusammenhänge zwischen Amyloid- β - und der Tau-Pathologie bestehen. Umstritten ist die Amyloid-Hypothese jedoch auch, weil zahlreiche Studien, in denen gegen Amyloid- β gerichtete Wirkstoffe getestet wurden, scheiterten.

Therapiemöglichkeiten und -ansätze

Eine kausal, beziehungsweise im Sinne einer Disease Interception den Krankheitsverlauf modifizierende, wirksame Therapie der Alzheimer-Erkrankung existiert bislang nicht. Die bisher zugelassenen Medikamente können lediglich zur symptomatischen Behandlung der Erkrankung eingesetzt werden. Seit den 90-er Jahren wurden 5 Wirkstoffe zugelassen, die sich 2 Wirkprinzipien zuordnen lassen: Tacrin, Donepezil, Rivastigmin und Galantamin gehören zu den Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Memantine ist ein NMDA-Rezeptor-Antagonist. Bis auf Tacrin, welches aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr eingesetzt wird, wurden die Präparate alle um die Jahrtausendwende zugelassen (Zulassung in der EU: Donepezil 1997, Rivastigmin 1998, Galantamin 2000, Memantin 2002). Diese Wirkstoffe haben zwar einen günstigen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Alltagskompetenzen der Betroffenen. Sie sind jedoch nicht in der Lage, den Progress der Erkrankung aufzuhalten (Tan et al., 2014), da sie eben nur symptomatisch und nicht im pathomechanistischen Sinne ursächlich wirken.

Andere medikamentöse Ansätze sind nötig, um den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen zu können. Dabei stand in den letzten Jahren insbesondere das Amyloid- β als Zielstruktur im Fokus. Zum einen wurden hierbei immunologi-

sche Ansätze mit dem Ziel einer aktiven oder passiven Immunisierung entwickelt, die zu einem Abbau der Amyloid-Ablagerungen führen sollen. Zum anderen gibt es solche Präparate, die über eine Beeinflussung der Amyloid-Kaskade durch Hemmung der β - bzw. γ -Sekretase zu einer verminderten Bildung von A β führen sollen. Darüber hinaus existieren u. a. Wirkstoffe zur Modulation der Neuroinflammation, der Neurotransmission und der Hemmung der A β - und Tau-Aggregation (Hampel et al., 2018). Eine Vielzahl von potenziellen Wirkstoffen wurde bisher entwickelt, die jedoch alle entweder bereits in der Entwicklungsphase oder im Rahmen von klinischen Studien gescheitert sind (Mehta et al., 2017).

Warum waren neue Therapieansätze (noch) nicht erfolgreich?

Seit der Zulassung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Memantin um die Jahrtausendwende ist es trotz enormer Anstrengungen bisher nicht gelungen, ein weiteres Medikament für die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung zur Verfügung zu stellen. Für das Scheitern der klinischen Studien in den letzten Jahren lassen sich einige Ursachen identifizieren. Zu den vielversprechendsten Ansätzen zählten die Immuntherapien, welche das Amyloid- β -Peptid als Zielstruktur haben. Dabei gab es sowohl Ansätze, die eine aktive Immunisierung als auch eine passive Immunisierung zum Ziel hatten. Bei der aktiven Immunisierung wird das Immunsystem des Empfängers durch den Impfstoff zur Bildung von Antikörpern angeregt. Die passive Immunisierung erfolgt hingegen durch Applikation eines entsprechenden Antikörpers. Der erste Wirkstoff, der zur aktiven Immunisierung in einer klinischen Studie untersucht wurde, war AN1792. Als schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung kam es zu Meningoencephalitiden, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer möglichen Alzheimer-Demenz und einem Wert im Mini Mental Status Test (MMST) von 15-26 Punkten. In der abschließenden Zusammenschau der Studie fanden sich keine Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen Placebo und Verum (Gilman et al., 2005). Einige weitere Präparate zur aktiven Immunisierung befinden sich aktuell in der klinischen Testung (Phasen 1-3), andere wurden bereits abgebrochen. Klinische Studien zur passiven Immunisierung mit Amyloid- β als Zielstruktur erfolgten für deutlich mehr Wirkstoffe. Zwar war das Nebenwirkungsprofil dieser Präparate im Allgemeinen günstiger, jedoch gelang es ebenfalls nicht, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Jedoch fand sich beispielsweise für den Antikörper Crenezumab ein möglicher Vorteil für Patienten mit einer milden Alzheimer-Demenz mit einem MMST-Wert zwischen 22 und 26 (Cummings et al., 2018). Erst kürzlich gab die Firma Biogen bekannt, dass

die Phase-3-Studie des monoklonalen Antikörpers Aducanumab abgebrochen wird, da es nach einer Analyse eines unabhängigen Daten-Monitoring-Komitees unwahrscheinlich wäre, den primären Endpunkt zu erreichen. Dies stellt einen erneuten Rückschlag dar, da die positiven Ergebnisse aus der Phase-1b-Studie die weitere klinische Entwicklung in einer Phase 3 gerechtfertigt und nahe gelegt haben (Sevigny et al., 2016).

Auffällig in nahezu allen der bisher abgeschlossenen klinischen Studien ist, dass die Einschlusskriterien mindestens ein klinisches Stadium eines *Mild Cognitive Impairment* (MCI) oder einer leichten Demenz gefordert haben (Hampel et al., 2018). Am Beispiel des monoklonalen Antikörpers Bapineuzumab lassen sich verschiedene Probleme der bisherigen klinischen Studien verdeutlichen. Bapineuzumab zeigte zwar in der Phase-3-Studie eine Reduktion des Tau-Proteins im Liquor, jedoch konnten klinisch keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Behandlungsgruppe gefunden werden. Mehta et al. (2017) zählen dafür verschiedene Gründe auf: Zum einen wurde aufgrund der Sicherheit (ApoE4-Träger entwickelten häufiger ein vasogenes Ödem) die Dosierung in der Phase-3-Studie auf ein Zehntel der Phase-1-Studie gesenkt, zum anderen unterschieden sich die Studienprotokolle zwischen den Phase-2- und Phase-3-Studien. Eine zu niedrige Dosierung, aber auch Änderungen im Studienablauf könnten die fehlende Wirksamkeit erklären. Berücksichtigt werden muss außerdem, dass die bisher entwickelten Antikörper auf verschiedene Amyloid- β -Isoformen abzielen. Insbesondere die A β -Oligomere sind für die neurotoxischen Effekte verantwortlich, so dass es möglicherweise darauf ankommt, gezielt die Oligomere und nicht unspezifisch alle A β -Isoformen zu eliminieren (Liu et al., 2016).

Die Diagnose vor dem Auftreten erster Symptome eröffnet ein früh- und rechtzeitiges Zeitfenster für eine Intervention

Die der Alzheimer-Erkrankung zugrundeliegenden neuropathologischen Veränderungen beginnen lange vor der Manifestation einer Demenz. So lassen sich die extrazellulären Ablagerungen von Amyloid- β -Peptiden und intrazellulären Tau-Proteinanreicherungen bereits 10 bis 20 Jahre vor einer klinischen Manifestation nachweisen. In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass spezifische Biomarker Hinweise auf neuropathologische Veränderungen geben können, noch bevor die Patienten Anzeichen von kognitiven Beeinträchtigungen aufweisen (Sperling et al., 2011). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Entwicklung der charakteristischen Ablagerungen von Amyloid- β -Peptiden mit einem

signifikanten Abfall des β -Amyloid1-42-Spiegels in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF A β) korrelieren. Ein Anstieg der Spiegel von Tau-Proteinen in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF Tau) bietet Hinweise auf eine neuronale Schädigung und degenerative Veränderungen (Sunderland et al., 2003). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass veränderte Spiegel oder Höchstwerte dieser AD-Biomarker nicht zur selben Zeit, sondern voneinander zeitlich versetzt auftreten. CSF A β -Spiegel weichen früh von den Normalwerten ab, bevor Neurodegeneration und klinische Symptome auftreten. CSF Tau-Spiegel steigen dann im weiteren Verlauf der Erkrankung an (Jack et al., 2010). Mit Ermittlung dieser Biomarker bietet sich also nicht nur die Möglichkeit, das aktuelle Erkrankungsstadium zu erfassen (Staging), sondern auch im Verlauf den Übertritt einer kognitiven Beeinträchtigung (MCI) zu einer klinisch manifestierten AD abzuschätzen beziehungsweise zu monitoren.

Solch eine individuelle und moderne Diagnostik, perspektivisch auch eine absehbare minimal-invasive und breiter einsetzbare Serumdiagnostik mit hoher Korrelation zum Goldstandard im Liquor (siehe Artikel Wiltfang) ermöglicht es, Menschen mit hohem Erkrankungsrisiko im präklinischen Zeitfenster der Erkrankung zu identifizieren und zu überwachen. Außerdem bieten diese Biomarker im prädiktiven Sinne das Potenzial, ein Zeitfenster für eine medizinische Intervention zu bestimmen, bevor sich die Erkrankung bei Betroffenen in klinischen Symptomen manifestiert.

Mit der Etablierung von Biomarkern zur frühen Identifikation von Risikopatienten steht somit auch die Alzheimer-Therapie vor einem möglichen Paradigmenwechsel in den kommenden 5 bis 10 Jahren. Trotz der kürzlich erlittenen Rückschläge und dem Stopp von Phase-3-Studien, wie zum Beispiel bei Atacamestat und zuletzt auch Adacanumab, erlaubt diese moderne Diagnostik eine frühzeitigere und vor allem genauere Identifizierung von Betroffenen, die „at risk for Alzheimer’s disease“ (ARAD), also in präklinischen Stadien der Erkrankung sind. Dadurch können im nächsten Schritt klar definierte und gut charakterisierte Probanden (populationen) schneller und effizienter in die entsprechenden klinischen Studien eingeschlossen werden, um in Zukunft auch eine Wirksamkeit von krankheitsmodifizierenden Therapien für die Patientenversorgung zeigen zu können. Ein erstes Ziel sollte sein, das Auftreten klinisch demenzieller Symptome um mindestens 3 bis 5 Jahre nach hinten zu verschieben bzw. das Fortschreiten einer manifesten Demenz abzumildern. Sollten solche Therapien für die Patientenversorgung verfügbar sein, wäre auch zu evaluieren, ob sich die entsprechenden Biomarker für eine Erfolgskontrolle dieser Therapien eignen.

Literaturverzeichnis

- Cacace R, Slegers K, van Broeckhoven C (2016): Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 12:733-748.
- Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, Brody M, Curtis C, Cho W, Ward M, Friesenhahn M, Rabe C, Brunstein F, Quartino A, Honigberg LA, Fuji RN, Clayton D, Mortensen D, Ho C, Paul R (2018) ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 90:e1889-e1897.
- Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo J-M (2005): Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64:1553-1562.
- Guerreiro R, Hardy J (2014): Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 11:732-737.
- Hampel H, Vergallo A, Aguilar LF, Benda N, Broich K, Cuello AC, Cummings J, Dubois B, Federoff HJ, Fiandaca M, Genthon R, Haberkamp M, Karran E, Mapstone M, Perry G, Schneider LS, Welikovitsh LA, Woodcock J, Baldacci F, Lista S (2018): Precision pharmacology for Alzheimer's disease. *Pharmacological research* 130:331-365.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ (2010): Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology* 9:119-128.
- Jansen IE et al. (2019): Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nature genetics* 51:404-413.
- Kunkle BW et al. (2019): Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nature genetics* 51:414-430.
- Liu J, Yang B, Ke J, Li W, Suen W-C (2016): Antibody-Based Drugs and Approaches Against Amyloid- β Species for Alzheimer's Disease Immunotherapy. *Drugs & aging* 33:685-697.
- Mehta D, Jackson R, Paul G, Shi J, Sabbagh M (2017): Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010-2015. *Expert opinion on investigational drugs* 26:735-739.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013): The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia, the journal of the Alzheimer's Association* 9:63-75.e2.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M (2015): World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends.
- Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Langa KM, Larson EB, White LR (2011): Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 7:80-93.
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S, van der Flier WM (2016): Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)* 388:505-517.
- Selkoe DJ, Hardy J (2016): The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine* 8:595-608.
- Sengupta U, Nilson AN, Kaye R (2016): The Role of Amyloid- β Oligomers in Toxicity, Propagation, and Immunotherapy. *EBioMedicine* 6:42-49.

Sevigny J et al. (2016): The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537:50-56.

Sperling RA et al. (2011): Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia, the journal of the Alzheimer's Association* 7:280-292.

Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM (2003): Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 289:2094-2103.

Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, Jiang T, Zhu X-C, Tan L (2014): Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 41:615-631.

Blutbasierte Diagnostik der präklinischen Alzheimerdemenz: Rekrutierungshilfe für klinische Studien zur Disease Interception beim Morbus Alzheimer

Prof. Dr. med. Jens Wiltfang

Einleitung und Rationale

International besteht ein hoher Bedarf für erste wirksame präventive, aber auch ursächlich wirksame und gezielt den Krankheitsverlauf beeinflussende Behandlungsansätze der Alzheimerdemenz (AD). Eine präventive Behandlung, hier nicht im Sinne einer eigentlich primären oder sekundären Intervention gemeint, setzt voraus, dass die Disease Interception schon bei Hochrisiko-Patienten in präklinischen Stadien eingesetzt wird, in denen die Betroffenen noch weitgehend oder sogar komplett symptomfrei sind, um den weiteren Krankheitsverlauf möglichst früh günstig zu beeinflussen. Aktuell sind mehrere konzeptionell vielversprechende in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifende pharmakologische Behandlungsansätze in großen Phase-3-Studien gescheitert (Burki, 2018, Bachmann et al., 2019). Das erklärt, dass nun auch zunehmend multimodale nicht-pharmakologische präventive Therapieansätze berücksichtigt werden (Andrieu et al., 2017, Ngandu et al., 2015). Dabei zeichnet sich ab, dass eine nicht nur symptomatische, sondern in die Entstehung und den Verlauf der Krankheit eingreifende Therapie, die Disease Interception früh und Biomarker-stratifiziert durchgeführt werden sollte, um möglichst effektiv zu sein. In der französischen multizentrischen Interventionsstudie „Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial“ wurde älteren Probanden (70 Jahre und älter) ein multimodales (Ernährung, Bewegung, Psychoedukation) Interventionsprogramm über drei Jahre angeboten. Zunächst war enttäuschend, dass in der Gesamtkohorte kein signifikanter Behandlungseffekt nachweisbar war, bei detaillierter Analyse aber durchaus bei Patienten mit positivem Amyloid-PET-Befund oder einem hohen Punktwert für kardiovaskuläres Risiko. Aus Sicht des Autors ist wahrscheinlich, dass für die Behandlung der komplexen sporadischen Alzheimerdemenz eher multimodale präventive Behandlungsansätze erfolgreich sein werden als monokausale Strategien, die sich auf ein einziges „treatment target“ fokussieren. Die systematische Identifizierung und Validierung entsprechender

multimodaler Therapieansätze erfordert aber große multizentrische Studien und entsprechend effektive und kostengünstige Rekrutierungsstrategien, um international große Kohorten von Hochrisiko-Patienten behandeln zu können, beispielsweise Patienten mit subjektiv erlebten kognitiven Defiziten (SCD; Jessen et al., 2018) oder leichter kognitiver Beeinträchtigung (Jovicich et al., 2018). Dabei ist es wichtig, in den klinisch-ätiologisch sehr heterogenen SCD (engl. subjective cognitive decline) – und MCI (engl. mild cognitive impairment)-Kohorten, Biomarker-stratifiziert diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen die kognitiven Defizite durch die molekulare Pathophysiologie der Alzheimerkrankheit bedingt sind (SCD-AD, MCI-AD). Entsprechende international akzeptierte und validierte Biomarker für die präklinische Diagnostik der Alzheimerdemenz sind die Bestimmung von Demenzbiomarkern im lumbalen Liquor (Abeta-Peptid1-42, Abeta-Peptidquotient 42/40, jeweils erniedrigt; Gesamt-Tau, Phospho-Tau181, jeweils erhöht) und die Quantifizierung der zerebralen beta-Amyloidablagerung mittels Amyloid-PET. Die Liquorpunktion ist allerdings im Vergleich zur Blutabnahme vergleichsweise invasiv und das Amyloid-PET ist vergleichsweise teuer (ca. 2.000 Euro / Scan). Entsprechend sind beide Verfahren zwar für die finale Validierung vor Einschluss in potenzielle Präventionsstudien aufgrund ihrer Zuverlässigkeit gut geeignet, dagegen nicht für das initiale Screening von Hochrisiko-Patienten (SCD-AD, MCI-AD). Als Screening-Verfahren werden zur Zeit die neuropsychiatrisch-internistisch klinische Untersuchung mit Eigen- und Fremdanamnese, eine einfache psychometrische Testbatterie, die klinisch-chemische Ausschlussdiagnostik und die Kernspintomographie (MRT) eingesetzt. Das MRT dient einerseits zur Ausschlussdiagnostik, ist aber andererseits besonders wertvoll, um im Verlauf regional-spezifische Hirnatrophiemuster nachzuweisen. Bei SCD- oder MCI-Patienten, die über letztgenannte Screening-Instrumente auf der Ebene von Gedächtnissprechstunden, Hausarzt- oder neuropsychiatrischen Facharztpraxen identifiziert werden, bestätigt sich aber nur in ca. 30 % der Fälle, dass die kognitiven Defizite Alzheimerdemenz-induziert sind (SCD-AD, MCI-AD). Als „golden standard biomarker“ für die Diagnose SCD-/MCI-Alzheimerdemenz sind die Demenzbiomarker im Liquor und/oder das Amyloid-PET international gut validiert. Hilfreich wäre demnach ein hochdurchsatzfähiger und kostengünstiger Screeningansatz, der den aktuellen Screeningfehler vor Studieneinschluss von etwa 70 % deutlich reduziert, um hohe Kosten einzusparen und Patienten vor überflüssiger Diagnostik zu schützen.

Blutbasierte Frühdiagnostik der Alzheimerdemenz

Zwischenzeitlich konnten innovative Blutassays entwickelt werden, die ergänzend zu den oben genannten Screening-Verfahren eingesetzt werden können, und die die molekularen Surrogatmarker der Alzheimerdemenz, nämlich die beta-Amyloidpathologie (Abeta-Peptide) oder die neuronale Schädigung bei beginnender Alzheimerdemenz (leichte Ketten Neurofilament), schon früh im Verlauf im Blutplasma nachweisbar machen. Die zugehörigen Verfahren nutzen entweder die Veränderung von Abeta-Peptidquotienten (Abeta1-42/1-40, Abeta42/38, Abeta3-30/1-40) im Blutplasma (Ovod et al., 2017, Kaneko et al., 2014a + 2014b, Nakamura et al., 2018, Shahpasand-Kroner et al., 2018) oder quantifizieren die Zunahme der Abeta-Peptidfraktion, die eine Beta-Faltblattkonformation angenommen hat (Nabers et al., 2014a, 2014b, 2019). Eine Zunahme von Abeta-Peptiden in Beta-Faltblattkonformation begünstigt die Bildung löslicher neurotoxischer Abeta-Peptidaggregate, und der Assay könnte damit einen frühen Schritt in der molekularen Kaskade der Amyloidpathologie abbilden. Die oben genannten Abeta-Peptid-basierten Blutassays versprechen eine diagnostische Zuverlässigkeit von mindestens 80 % und für einige der Verfahren (Nabers et al., 2018; Kaneko et al., 2014a + 2014b) konnte bereits nachgewiesen werden, dass Abeta-Peptid-abhängige Biomarkerveränderungen im Blut bereits präklinisch nachweisbar werden. Interessant ist, dass Abeta-Peptid-Biomarkerveränderungen im Blut eine signifikante Korrelation mit den bereits etablierten Biomarkern der Alzheimerdemenz zeigen. In diesem Zusammenhang konnte unsere Arbeitsgruppe kürzlich nachweisen, dass die Abeta-Peptidratio 42/40 im Blutplasma nicht nur signifikant mit der zerebralen beta-Amyloidbelastung korreliert, sondern auch mit der Abeta-Peptidratio 42/40 und dem Quotienten Abeta 42 / Gesamt-Tau im Liquor (vergleiche Abbildung 2 und Tabelle 1). Bei dieser Studie dienten Patienten mit anderen Demenzen als Kontrollen, bei denen eine Alzheimerbeteiligung durch Amyloid-PET oder Liquordemenzbiomarker ausgeschlossen worden war. Die „Receiver-Operator Curve“-Analyse differenzierte beide Demenzkollektive mit einem Youden-Index von 0,87 (siehe Abbildung 1). Häufig wurden bisher Biomarker im Blut bei Alzheimerdemenz und gesunden Kontrollen verglichen, was zwar für die Beantwortung Grundlagen-orientierter Fragestellungen interessant sein kann, in der Regel aber keine hohe klinische Relevanz hat. Auffällig ist, dass über Jahre sehr widersprüchliche Arbeiten zur klinischen Wertigkeit von Abeta-Peptidveränderungen im Blut für die Diagnostik der Alzheimerdemenz publiziert wurden, andererseits aktuell vier Arbeiten übereinstimmend die hohe diagnostische Relevanz des Abeta-Peptidquotienten 42/40 belegen. Gemeinsam

ist diesen vier Publikationen, dass hier in einem ersten Schritt eine gut standardisierte **aminoterminal-selektive** Immunopräzipitation durchgeführt wurde, die Abeta-Peptide im Eluat anreichert und gleichzeitig störende Matrixfaktoren hocheffizient entfernt. Da Abeta-Peptide als starke hydrophil-hydrophobe Dipole aufgefasst werden können, wobei der Aminoterminus hydrophil und der Carboxyterminus hydrophob geprägt sind, ist eine hochaffine Bindung, vermittelt über den Carboxyterminus, an lipophile Trägerproteinen im Blut wahrscheinlich. Zahlreiche Abeta-Immunoassays hatten in der Vergangenheit aber einen **carboxyterminal-selektiven** Fangschritt genutzt, was aufgrund der möglichen Epitopmaskierung durch störende lipophile Bindungspartner aus methodischer Sicht problematisch erscheint. Auch ist in diesem Kontext relevant, dass die international verfügbaren aminoterminal-selektiven monoklonalen Antikörper mit besonders hoher Avidität binden, was erlaubt, zusätzlich vergleichsweise starke Detergentien im Fangschritt einzusetzen. Auf diese Weise kann die hydrophobe Bindung an interferierende Matrixfaktoren reduziert werden.

Als zweiten Analyseschritt setzen drei der aktuellen Methoden massenspektrometrische Verfahren ein. Unsere Arbeitsgruppe konnte dagegen ein innovatives Elutionsverfahren entwickeln, über das die aufgereinigten Abeta-Peptide von den magnetischen Mikropartikeln der Immunopräzipitation eluiert werden können, ohne gleichzeitig nachgeschaltete Immunoassays zu stören. Dieser Ansatz erlaubt uns vergleichsweise preiswerte, prinzipiell hochdurchsatzfähige, breit verfügbare und multiplexfähige Immunoassays als zweiten Analyseschritt einzusetzen. Interessant wird zukünftig sein, ob die kombinierte Analyse mehrerer Abeta-Peptidratios – beispielsweise Abeta 42/40 und Abeta-3-40/1-42 – und die zusätzliche Information über den erhöhten Anteil an Abeta-Peptid-Faltblattkonformation die Frühdiagnostik der Alzheimerdemenz weiter verbessern wird. Besonders die Abeta-Peptidratio 3-40/1-42 und die offensichtlich früh auftretende Erhöhung des Anteils an Abeta-Peptiden in beta-Faltblattkonformation sind vielversprechend, Patienten bereits präklinisch als SCD-Alzheimerdemenz zu erkennen. Diese Hypothese wird zur Zeit von unserer Göttinger Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Bochumer Gruppe um Prof. Gerwert an Patienten aus der multizentrischen prospektiven DELCODE-Studie des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) überprüft. Die DELCODE-Studie hat insbesondere Patienten in präklinischen Stadien der Alzheimerdemenz rekrutiert und kann über die Bestimmung über die Demenzbiomarker im Liquor und / oder das Amyloid-PET differenzieren, ob SCD-Alzheimerdemenz oder subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite anderer Ätiologie vorliegen, beispielsweise im Rahmen einer Depression im Alter (Jessen et al., 2018,). Unsere Arbeits-

gruppe konnte kürzlich in Zusammenarbeit mit weiteren Kollegen aus Göttingen und Dresden für das aminoterminal-verlängerte Abeta-Peptid 3-40 eine endoproteolytische Freisetzung aus dem beta-Amyloidvorläuferprotein durch andere beta-Sekretasen als die bisher als therapeutisches „target“ genutzte BACE-I nachweisen (Beyer et al., 2016). Darüber hinaus waren wir an Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe von Weggen et al., Düsseldorf, beteiligt, die zeigen, dass die primär oligodendroglial exprimierte alternative beta-Sekretase ADAMTS4 das besonders amyloidogene aminoterminal-verkürzte Abeta-Peptid 4-x endoproteolytisch aus dem beta-Vorläuferprotein freisetzt (Walter et al., 2019). Entsprechend gibt es zunehmend experimentelle Hinweise dass aminoterminal-modifizierte Abeta-Peptide (verkürzt oder verlängert) auch durch glial exprimierte alternative non-BACE beta-Sekretasen freigesetzt werden, die wahrscheinlich bei glial-vermittelter Neuroinflammation besonders in Frühstadien der Alzheimerdemenz vermehrt exprimiert werden, konstitutiv dagegen – im Gegensatz zur neuronalen BACE-I – wenig zur Freisetzung von Abeta-Peptiden aus dem beta-Amyloidvorläuferprotein beitragen. Da die Bildgebung glialer Neuroinflammation bei Alzheimerkrankheit mittels Positronen-Emissionstomographie (u. a. Deprenyl-PET; Rodriguez-Vieitez et al., 2016) gut belegen konnte, dass diese gliale Aktivierung schon etwa 17 Jahre vor klinischer Manifestation der Demenz nachweisbar ist – und mit zunehmender Demenz sich eher abschwächt – würde nicht überraschen, wenn aminoterminal-modifizierte Abeta-Peptide besonders gut für die präklinische Diagnostik der Alzheimerdemenz geeignet sind. Die frühe und ausgeprägte Neuroinflammation bei Alzheimerkrankheit könnte auch über die vermehrte gliale Expression von non-BACE beta-Sekretasen zur pathologischen Prozessierung des beta-Amyloidvorläuferproteins beitragen. Damit bieten sich glial exprimierte non-BACE beta-Sekretasen als innovative „therapeutic targets“ an.

Ein weiterer innovativer Blut-Biomarker für demenzielle Erkrankungen ist die Bestimmung der leichten Ketten der Neurofilamente (NfL) im Blutserum. Kürzlich konnte hochrangig publiziert werden, dass bei autosomal-dominant vererbter genetischer Alzheimerdemenz schon früh vor klinischer Manifestation der Demenz ein Anstieg von NfL im Blut nachweisbar ist. Da das Auftreten von NfL im Blutserum zwar sehr spezifisch eine zentralnervöse neuronale Schädigung anzeigt, gleichzeitig aber sehr unspezifisch bezogen auf die Ätiopathogenese dieser neuronalen Schädigung ist, wird bei früher sporadischer Alzheimerdemenz die klinische Relevanz dieses Biomarkers anders zu beurteilen sein. Auch bei Multipler Sklerose (Edwards et al., 2019) oder Amyotropher Lateralsklerose (Feneberg et al., 2018) werden deutliche Anstiege von NfL im Blut gemessen. Die Messung von NfL im Blutserum kann als sehr sensitiver, aber unspezifischer Marker

neuronaler Schädigung interpretiert werden. Daher ist zu erwarten, dass im höheren Alter – wie bei präklinischer oder früher Alzheimerdemenz – NfL im Blut aus sehr unterschiedlichen Gründen erhöht sein kann, und bei einmaliger und alleiniger Bestimmung hier nur eingeschränkte klinische Relevanz haben wird. Eigene, noch unveröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe legen aber nahe, dass die Bestimmung von NfL zusammen mit oben diskutierten Abeta-Peptid-abhängigen „trait“ Blut-Biomarkern der Alzheimerkrankheit auch bei einmaliger Messung („baseline“) einen diagnostischen Mehrwert schafft. Besonders vielversprechend wird aber die Verlaufsmessung sein, wobei der NfL-Anstieg relativ zur „Baseline“ (Δ NfL) – weitgehend unabhängig von den sehr heterogenen Ausgangskonzentrationen und dem Alter des Patienten – die blutbasierte Frühdiagnostik der Alzheimererkrankung und Alzheimerdemenz unterstützen kann.

Zusammenfassend zeichnet sich ab, dass die vergleichsweise preiswerte und hochdurchsatzfähige Messung von mehreren Abeta-Peptidquotienten im Blutplasma, ggf. ergänzt durch die Quantifizierung von Abeta-Peptidkonformation und die verlaufsabhängige Bestimmung von Delta-NfL, zukünftig eine blutbasierte Identifizierung von Patienten mit präklinischer Alzheimerdemenz (SCD-AD, MCI-AD) ermöglichen wird. Bevor international validierte präventive bzw. im Sinne der Disease Interception krankheitsmodifizierende Behandlungskonzepte zur Verfügung stehen, wird dieser diagnostische Ansatz – auch aus medizinisch-ethischer Sicht – aktuell weniger relevant für die klinische Routinediagnostik sein. Es zeichnet sich aber ab, dass in Kombination mit körperlicher Untersuchung, Eigen-/ Fremdanamnese, klinisch-chemischer Ausschlussdiagnostik, vergleichsweise preiswertem MRT und psychometrischem Screening-Test die zusätzliche Durchführung der hier vorgestellten blutbasierten Frühdiagnostik ermöglichen wird, Hochrisiko-Patienten mit SCD- / MCI-Alzheimerdemenz mit deutlich verbesserter Sensitivität und Spezifität für die dringend benötigten multizentrischen Studien zu rekrutieren. Dieses kombinierte in-vivo / in-vitro Screening-Verfahren sollte ermöglichen, den „screening failure“ bei einem Einschluss in die großen Pivotal-Studien von derzeit 70-80 % auf etwa 20 % zu reduzieren und somit Geschwindigkeit, Durchführbarkeit und Qualität dieser Studien enorm zu verbessern. Die systematische Untersuchung unterschiedlicher Konzepte zur multimodalen, nicht-pharmakologischen Langzeit-Interception (mindestens 3 Jahre) und die systematische Untersuchung von „drug repurposing“ sollte parallel zu den molekularen „one target“ Ansätzen der forschenden Pharmaindustrie intensiviert werden, um erste Therapieansätze im Sinne einer den Erkrankungsprozess modifizierenden Disease Interception-Therapie zu identifizieren.

Abbildungen und Tabellen

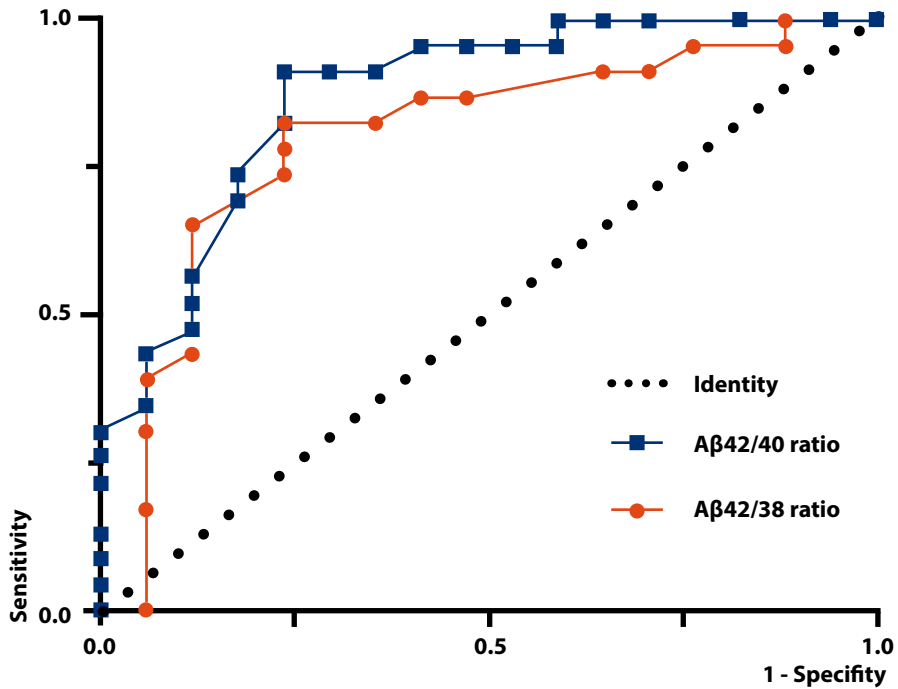


Abb. 1: Abeta-2step-Immunoassay (Aβ-2step-IA): Die diagnostische Zuverlässigkeit liegt im Bereich anderer innovativer Alzheimerdemenz-Bluttests (Ovod et al., 2017; Nakamura et al., 2018), jedoch erlaubt uns ein neuartiges Elutionsverfahren nach der Immunopräzipitation mit magnetischen Mikropartikeln direkt einen zweiten Multiplex-fähigen Immunoassay einzusetzen. Daher kann auf ein massenspektrometrisches Verfahren als Zweit-Analytik verzichtet werden, was hohen Probendurchsatz und eine breite Anwendbarkeit verspricht.

Die hier vorgestellte Studie vergleicht Patienten mit früher Alzheimerdemenz versus Patienten mit frühen anderen Demenzformen, wobei die Kreuzvalidierung der klinischen Diagnose mittels Liquoruntersuchung und/oder Florbetaben-Amyloid-PET durchgeführt wurde (Shahpasand-Kroner et al., 2018).

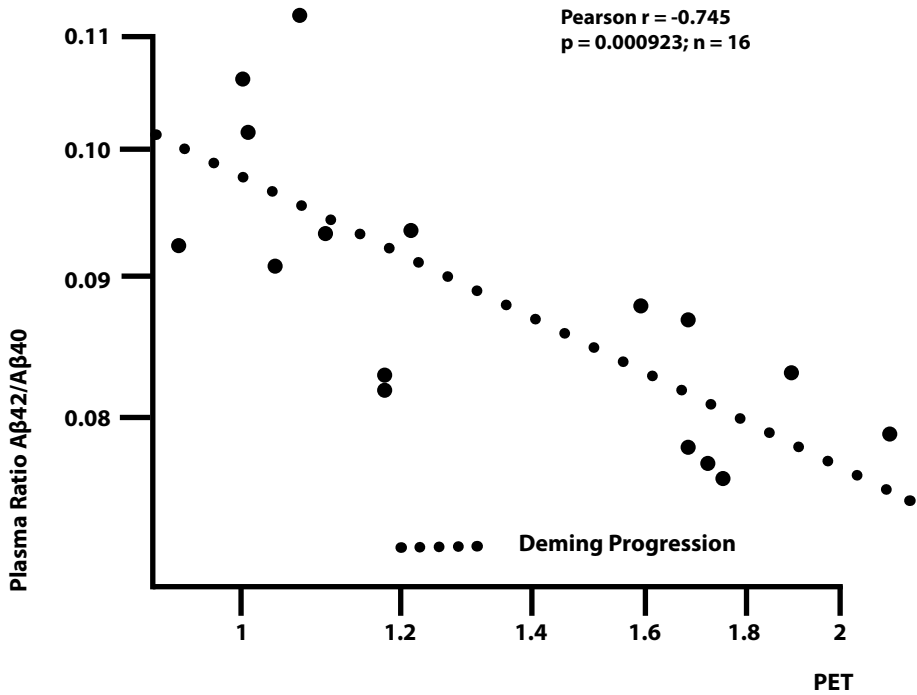


Abb. 2: Korrelation zwischen des mittels Abeta-2step-Immunoassay (Ab-2step-IA) im Blutplasma bestimmten Abeta-Peptidquotienten 42/40 mit der mittels Florbetaben-Amyloid-PET quantifizierten zerebralen beta-Amyloidplaquebelastung bei Patienten mit früher Alzheimerdemenz und anderen Demenzerkrankungen (Shahpasand-Kroner et al., 2018).

Abeta 42/40 Quotient im Blut	r =	p-Wert
Amyloidlast im Gehirn	-0,745	< 0,00092
Abeta 42/40 Quotient im Liquor	0,631	369×10^{-5}
Gesamt-Tau im Liquor	-0,579	< 0,0001
Phospho-Tau im Liquor	-0,439	< 0,0064
Abeta 42/total-Tau Quotient im Liquor	0,694	192×10^{-6}

Tab. 1: Korrelation zwischen des mittels Abeta-2step-Immunoassay (Ab-2step-IA) im Blutplasma bestimmten Abeta-Peptidquotienten 42/40 und international gut validierten Demenzbiomarkern der Alzheimerdemenz im lumbalen Liquor. Blutplasma und Liquorproben stammen von Patienten mit früher Alzheimerdemenz und anderen Demenzerkrankungen. Zusätzlich ist die Korrelation zwischen Abeta-Peptidquotienten 42/40 im Blutplasma und der mittels Flobetaben-Amyloid-PET quantifizierten zerebralen beta-Amyloidplaquebelastung dargestellt (siehe auch Abb. 2). Im Gegensatz zu den Liquordaten lagen Amyloid-PET-Befunde nur für 16 der 40 Patienten vor (Shahpasand-Kroner et al., 2018).

Literaturverzeichnis

- Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S., Bories, L., Cufi, M. N., Dantoine, T., Dartigues, J. F., Desclaux, F., Gabelle, A., Gasnier, Y., Pesce, A., Sudres, K., Touchon, J., Robert, P., Rouaud, O., Legrand, P., Payoux, P., Caubere, J. P., Weiner, M., Carrie, I., Ousset, P. J., Vellas, B., and Group, M. S. (2017) Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol* 16, 377-389.
- Bachmann, M. F., Jennings, G. T., and Vogel, M. (2019) A vaccine against Alzheimer's disease: anything left but faith?, *Expert Opin Biol Ther* 19, 73-78.
- Beyer, I., Rezaei-Ghaleh, N., Klafki, H. W., Jahn, O., Haussmann, U., Wiltfang, J., Zweckstetter, M., and Knolker, H. J. (2016) Solid-Phase Synthesis and Characterization of N-Terminally Elongated Abeta-3-x-Peptides, *Chemistry* 22, 8685-8693.
- Burki, T. (2018) Alzheimer's disease research: the future of BACE inhibitors, *Lancet* 391, 2486.
- Edwards, K. R., Garten, L., Button, J., O'Connor, J., Kamath, V., and Frazier, C. (2019) Neurofilament light chain as an indicator of exacerbation prior to clinical symptoms in multiple sclerosis, *Mult Scler Relat Disord* 31, 59-61.
- Feneberg, E., Oeckl, P., Steinacker, P., Verde, F., Barro, C., Van Damme, P., Gray, E., Grosskreutz, J., Jardel, C., Kuhle, J., Koerner, S., Lamari, F., Amador, M. D. M., Mayer, B., Morelli, C., Muckova, P., Petri, S., Poesen, K., Raaphorst, J., Salachas, F., Silani, V., Stubendorff, B., Turner, M. R., Verbeek, M. M., Weishaupt, J. H., Weydt, P., Ludolph, A. C., and Otto, M. (2018) Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis, *Neurology* 90, e22-e30.
- Jessen, F., Spottke, A., Boecker, H., Brosseron, F., Buerger, K., Catak, C., Fliessbach, K., Franke, C., Fuentes, M., Heneka, M. T., Janowitz, D., Kilimann, I., Laske, C., Menne, F., Nestor, P., Peters, O., Priller, J., Pross, V., Ramirez, A., Schneider, A., Speck, O., Spruth, E. J., Teipel, S., Vukovich, R., Westerteicher, C., Wiltfang, J., Wolfgruber, S., Wagner, M., and Duzel, E. (2018) Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE), *Alzheimers Res Ther* 10, 15.
- Jovicich, J., Babiloni, C., Ferrari, C., Marizzoni, M., Moretti, D. V., Del Percio, C., Lizio, R., Lopez, S., Galluzzi, S., Albani, D., Cavaliere, L., Minati, L., Didic, M., Fiedler, U., Forloni, G., Hensch, T., Molinuevo, J. L., Bartres Faz, D., Nobili, F., Orlandi, D., Parnetti, L., Farotti, L., Costa, C., Payoux, P., Rossini, P. M., Marra, C., Schonknecht, P., Soricelli, A., Noce, G., Salvatore, M., Tsolaki, M., Visser, P. J., Richardson, J. C., Wiltfang, J., Bordet, R., Blin, O., and Frisoni, G. B. (2018) Two-Year Longitudinal Monitoring of Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients with Prodromal Alzheimer's Disease Using Topographical Biomarkers Derived from Functional Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalographic Activity, *J Alzheimers Dis*.
- Kaneko, N., Nakamura, A., Washimi, Y., Kato, T., Sakurai, T., Arahata, Y., Bundo, M., Takeda, A., Niida, S., Ito, K., Toba, K., Tanaka, K., and Yanagisawa, K. (2014a) Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 90, 353-364.
- Kaneko, N., Yamamoto, R., Sato, T. A., and Tanaka, K. (2014b) Identification and quantification of amyloid beta-related peptides in human plasma using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 90, 104-117.
- Nabers, A., Hafermann, H., Wiltfang, J., and Gerwert, K. (2019) Abeta and tau structure-based biomarkers for a blood- and CSF-based two-step recruitment strategy to identify patients with dementia due to Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement (Amst)* 11, 257-263.

Nabers, A., Ollesch, J., Schartner, J., Kotting, C., Genius, J., Hafermann, H., Klafki, H., Gerwert, K., and Wiltfang, J. (2016a) Amyloid-beta-Secondary Structure Distribution in Cerebrospinal Fluid and Blood Measured by an Immuno-Infrared-Sensor: A Biomarker Candidate for Alzheimer's Disease, *Analytical chemistry* 88, 2755-2762.

Nabers, A., Ollesch, J., Schartner, J., Kotting, C., Genius, J., Haussmann, U., Klafki, H., Wiltfang, J., and Gerwert, K. (2016b) An infrared sensor analysing label-free the secondary structure of the A β peptide in presence of complex fluids, *Journal of biophotonics* 9, 224-234.

Nabers, A., Perna, L., Lange, J., Mons, U., Schartner, J., Guldenhaupt, J., Saum, K. U., Janelidze, S., Holczek, B., Rujescu, D., Hansson, O., Gerwert, K., and Brenner, H. (2018) Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease, *EMBO Mol Med* 10.

Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., Kato, T., Doecke, J., Dore, V., Fowler, C., Li, Q. X., Martins, R., Rowe, C., Tomita, T., Matsuzaki, K., Ishii, K., Ishii, K., Arahata, Y., Iwamoto, S., Ito, K., Tanaka, K., Masters, C. L., and Yanagisawa, K. (2018) High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease, *Nature* 554, 249-254.

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levalahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Backman, L., Hanninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindstrom, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., and Kivipelto, M. (2015) A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial, *Lancet* 385, 2255-2263.

Ovod, V., Ramsey, K. N., Mawuenyega, K. G., Bollinger, J. G., Hicks, T., Schneider, T., Sullivan, M., Paudmair, K., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Benzinger, T., Fagan, A. M., Patterson, B. W., and Bateman, R. J. (2017) Amyloid beta concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis, *Alzheimers Dement* 13, 841-849.

Rodriguez-Vieitez, E., Saint-Aubert, L., Carter, S. F., Almkvist, O., Farid, K., Scholl, M., Chiotis, K., Thordardottir, S., Graff, C., Wall, A., Langstrom, B., and Nordberg, A. (2016) Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease, *Brain* 139, 922-936.

Shahpasand-Kroner, H., Klafki, H. W., Bauer, C., Schuchhardt, J., Huttenrauch, M., Stazi, M., Bouter, C., Wirths, O., Vogelgsang, J., and Wiltfang, J. (2018) A two-step immunoassay for the simultaneous assessment of A β 38, A β 40 and A β 42 in human blood plasma supports the A β 42/A β 40 ratio as a promising biomarker candidate of Alzheimer's disease, *Alzheimers Res Ther* 10, 121.

Walter, S., Jumpertz, T., Huttenrauch, M., Ogorek, I., Gerber, H., Storck, S. E., Zampar, S., Dimitrov, M., Lehmann, S., Lepka, K., Berndt, C., Wiltfang, J., Becker-Pauly, C., Beher, D., Pietrzik, C. U., Fraering, P. C., Wirths, O., and Weggen, S. (2019) The metalloprotease ADAMTS4 generates N-truncated A β 4-x species and marks oligodendrocytes as a source of amyloidogenic peptides in Alzheimer's disease, *Acta Neuropathol* 137, 239-257.

Digitales Monitoring von spezifischen kognitiven Beeinträchtigungen in der frühen Alzheimer-Erkrankung

Dr. David Berron

Prof. Dr. med. Emrah Düzel, beide Mitgründer der neotiv GmbH

1. Intro

Die Alzheimer-Erkrankung ist eine langsam progrediente neurodegenerative Erkrankung mit einer präklinischen Phase, die bis zu 20 Jahre andauern kann (Preishe et al., 2019). Präventive Therapien, darüber herrscht ein breiter Konsens in der Alzheimer-Forschung, müssen möglichst in der präklinischen Phase einsetzen, bevor der irreversible Verlust von neuronalem Gewebe klinisch relevante kognitive Probleme hervorruft. Für Präventionsstudien bedeutet das, dass Betroffene bereits in frühen Phasen der Alzheimer-Erkrankung in Interventionsstudien eingeschlossen werden müssen. Idealerweise geschieht dies zu einem Zeitpunkt, zu dem die kognitiven Symptome noch subtil und potenziell reversibel sind. Dieser Umstand misst der Erfassung leichter kognitiver Defizite in der präklinischen Phase eine besondere Bedeutung bei. Kognitives Assessment ist aber nicht nur für die Frühdiagnostik von Bedeutung, sondern auch für die engmaschige Überwachung von Interventionsstudien. Dies wird durch aktuelle Studien zur Wirksamkeit von BACE-Inhibitoren in besonderem Maße verdeutlicht (Vellas et al., 2018). In diesen Studien kam es zu ausgeprägten kognitiven Einschränkungen, die möglicherweise früher hätten erkannt werden können, was die Notwendigkeit unterstreicht, unerwartete und unerwünschte kognitive Nebenwirkungen früh und zuverlässig zu erfassen. Schließlich gewinnt eine individuelle und selbstmotivierte Reduktion von Risikofaktoren eine zunehmende Bedeutung in unserer älter werdenden Bevölkerung. Regelmäßige und sensitive kognitive Testungen können den Blick auf die eigene kognitive Gesundheit schärfen und dazu motivieren, Risikofaktoren wie mangelnde Bewegung oder ungesunde Ernährung zu reduzieren (Livingston et al., 2017; Ngandu et al., 2015). Diese aktuellen Fragestellungen und veränderten Einsatzgebiete stellen traditionelle neuropsychologische Testverfahren vor große Herausforderungen. Um diese zu erfüllen, sind neue Ansätze erforderlich. Auf der einen Seite braucht es sensitive kognitive Maße, die für frühe Stadien der Alzheimer-Erkrankung optimiert sind, um subtile, aber pathophysiologisch relevante kognitive Beeinträchtigungen erfassen zu können. Auf der anderen Seite benötigt es neue Messmethoden, die es erlauben, kognitive Funk-

tionen hochfrequent und reliabel zu messen. Ein wichtiger neuer Ansatz in diesem Zusammenhang ist die lebensnahe, hochfrequente und longitudinale Erfassung kognitiver Funktionen mittels mobiler Endgeräte wie Smartphones oder Tabletcomputern (Insel, 2017; Trull and Ebner-Priemer, 2013). Mit mobilen Apps können dabei kognitive Tests in Form von kurzen, spielerisch aufbereiteten Aufgaben in den Alltag integriert und regelmäßig absolviert werden (Chinner et al., 2018; Moore et al., 2017). Vor diesem Hintergrund möchten wir im vorliegenden Artikel auf die Möglichkeiten und Chancen optimierter kognitiver Testungen mittels mobiler Endgeräte wie Smartphones und Tabletcomputer eingehen.

2. Herausforderungen traditioneller Testverfahren

2.1. Optimierung für präklinische Krankheitsstadien

Viele neuropsychologische Testbatterien, die eingesetzt werden, um kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung zu erfassen, wurden für Krankheitsstadien optimiert, in denen bereits manifeste Demenzsymptome vorliegen (Costa et al., 2017). Folglich lassen viele dieser Testverfahren die notwendige Sensitivität und Spezifität in frühen präklinischen Krankheitsstadien vermissen. So zeigen Testverfahren wie die ADAS cog (Alzheimer's Disease Assessment scale – Cognitive subscale) beispielsweise ausgeprägte Deckeneffekte (Kueper et al., 2018). Das bedeutet, dass selbst Individuen, die nach biomarkerbasierten Kriterien eine Alzheimer-Erkrankung haben (Jack et al., 2018), in diesen Tests die Höchstpunktzahl erreichen können. Darüber hinaus erfassen diese Testverfahren in der Regel diverse kognitive Prozesse, und damit die Funktion von weitverzweigten Hirnnetzwerken, und lassen Erkenntnisse der neuroanatomischen Krankheitsprogression weitgehend unberücksichtigt. Dahingegen erlauben die heutzutage bekannten neuroanatomischen Ausbreitungsmuster der Alzheimerpathologie (Braak and Braak, 1991; Schöll et al., 2016) sowie aktuelle Erkenntnisse darüber, welche spezifischen kognitiven Funktionen diese früh beeinträchtigten anatomischen Hirnareale erfüllen, die Untersuchung von kognitiven Funktionen, die spezifisch beeinträchtigt sind. Dieses Potenzial bleibt in vielen neuropsychologischen Testverfahren bisher ungenutzt. So spielen beispielsweise der entorhinale und der perirhinale Kortex, die beide bereits früh von der Ablagerung von Tau Fibrillen beeinträchtigt sind, eine kritische Rolle für das präzise Objektgedächtnis (Berron et al., 2018; Reagh et al., 2018). Kognitive Testverfahren, die für die Funktionen dieser anatomischen Regionen optimiert sind, haben möglicherweise eine höhere Sensitivität als etablierte neuropsychologische Testverfahren.

2.2. Eingeschränkte hochfrequente Wiederholbarkeit

Darüber hinaus liegen von nahezu allen neuropsychologischen Testverfahren nur wenige Parallelversionen vor, so dass sie nur limitiert wiederholt eingesetzt werden können ohne dabei signifikante Lerneffekte auszulösen (Calamia et al., 2012). Damit ist ein hochfrequentes Monitoring vulnerabler kognitiver Funktionen stark eingeschränkt. Auch die lange Testdauer und fehlende selbstständige Durchführbarkeit machen den hochfrequenten Einsatz etablierter neuropsychologischer Testverfahren praktisch unmöglich. Die resultierende hohe Variabilität bei nur wenigen Testresultaten macht die reliable Erfassung von querschnittlichen sowie längsschnittlichen Befunden problematisch.

2.3. Kleine Effektgrößen

In den aktuellen Forschungsleitlinien sind die präklinischen Phasen der Alzheimer-Erkrankung durch keine oder lediglich subtile kognitive Schwierigkeiten und Veränderungen in neuropsychologischen Tests gekennzeichnet (Jack et al., 2018). Per Definition sind demnach die mit etablierten neuropsychologischen Testverfahren in der präklinischen Phase zu erwartenden Effektgrößen gering.

2.4. Reliabilität und Variabilität

Für zukünftige diagnostische Ansätze ist es kritisch, diese subtilen kognitiven Veränderungen erfassen zu können. Es ist allerdings wahrscheinlich, dass diese Veränderungen sich nur geringfügig von Schwankungen der Kognition unterscheiden, die durch tagtägliche Einflüsse, so wie zum Beispiel Stress oder Schlafstörungen, bedingt sind (Hyun et al., 2018). Diese Schwankungen sind auch in einem klinischen Umfeld nicht vermeidbar. Neuropsychologische Testergebnisse in der Klinik können von einer anstrengenden Anreise, Schlafmangel oder den Nachwirkungen einer Grippeerkrankung beeinflusst werden. Darüber hinaus können Testleitereffekte, zum Beispiel in Form erhöhter Angst, durch die Konfrontation mit einem Arzt und die damit verbundenen Sorgen vor der eigenen kognitiven Verschlechterung, die Testergebnisse verzerren. Da Testungen in der ärztlichen Umgebung oft nur an einem Tag im Jahr gemacht werden können, sind diese zumeist sehr lang, was zu Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen führen kann. Durch diese Einflüsse können Testergebnisse im jährlichen Abstand über die pathophysiologisch zu erwartende subtile Veränderung hinaus schwanken, und so fälschlicherweise den Eindruck einer Verbesserung oder Verschlechterung kognitiver Symptome hinterlassen.

2.5. Limitierte Testbarkeit wichtiger kognitiver Domänen

Ein wichtiges mögliches frühes Symptom im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen ist das beeinträchtigte Langzeitgedächtnis über eine Spanne von mehr als 24 Stunden. Hierbei werden Gedächtnisinhalte zwar eingespeichert, aber dann nach 24 Stunden aufgrund gestörter Gedächtniskonsolidierung wieder vergessen (Weston et al., 2018). Die klinische Diagnostik in der Praxis oder der Gedächtnisambulanz ist auf Grund der begrenzten Möglichkeiten innerhalb klinischer Abläufe auf kurze Gedächtnisabrufrintervalle von bis zu 30 Minuten beschränkt. Untersuchungen zur Gedächtniskonsolidierung werden dadurch unmöglich.

3. Mobile kognitive Testungen als Chance für Disease Interception

Um den oben genannten Herausforderungen zu begegnen, sind alltagsnahe, hochfrequente und anatomisch spezifische Testverfahren erforderlich. Hier eröffnen neue Erkenntnisse der Hirnforschung in Kombination mit Smartphones und Tabletcomputern ein großes Zukunftspotenzial. Smartphones sind aufgrund der hohen Verfügbarkeit selbst in höheren Altersgruppen und der immer einfacher werdenden Benutzbarkeit von besonderer Bedeutung. So lassen aktuelle Untersuchungen bereits eine Verfügbarkeit von über 80% in der Altersgruppe der 55-64-jährigen vermuten (Berenguer et al., 2017).

3.1. Erhöhte Reliabilität durch niedrigere Variabilität

Kognitive Testungen auf den eigenen mobilen Endgeräten in der häuslichen Umgebung reduzieren den Aufwand für die Nutzer signifikant. Ein Klinik- oder Praxisbesuch entfällt, und Testungen können besser an die Lebensumstände der Nutzer angepasst werden. Da Testungen über mehrere Tage verteilt werden können, entfällt auch die Notwendigkeit von sehr langen und anstrengenden Daueruntersuchungen. Eine Reduktion dieser Einflussfaktoren minimiert ungewollte Einflüsse und kann so eine präzisere Einschätzung der momentanen kognitiven Leistung erlauben. Da die Tagesform dennoch schwankt, erlauben mehrfach wiederholte Testungen eine Mittelung der Testergebnisse um den Einfluss von „schlechten“ Tagen zu reduzieren und somit das Signal-Rausch-Verhältnis signifikant zu erhöhen (Sliwinski et al., 2018).

3.2. Charakterisierung von Fluktuationen

Fluktuationen der kognitiven Leistung können allerdings auch bedeutungsvoll, und deren Analyse damit aufschlussreich sein (Walker et al., 2000). Fluktuationen

nen über Jahreszeiten hinweg (Lim et al., 2018) oder bedingt durch Schlafmangel (Wild et al., 2018) müssen darüber hinaus bekannt sein, um bedeutungsvolle Änderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Rahmen einer Disease Interception einschätzen zu können. Auf Grund der hochfrequenten und lebensnahen Einsetzbarkeit mobiler Tests, lässt sich der Einfluss von modifizierenden Variablen wesentlich besser erfassen und modellieren; hierzu gehören Ernährungsgewohnheiten, körperliche Bewegung, Stress (Hyun et al., 2018), intermittierende Gesundheitseinschränkungen (Grippeerkrankungen) sowie weitere Medikamente (z. B. Antidiabetika oder Antihypertensiva).

3.3. Bürger- und Patientenpartizipation

Die Entwicklung einer frühzeitigen Disease Interception in der Alzheimer-Erkrankung erfordert eine breite Bürger- und Patientenpartizipation in Forschungs- und Arzneimittelstudien. Das wird nur gelingen, wenn etablierte Routinen der hausärztlichen Praxis oder der Gedächtnisambulanzen durch neue Methoden ergänzt werden, um kognitiv unbeeinträchtigten Bürgern und solchen mit ersten Beeinträchtigungen und Beschwerden die Gelegenheit zu geben, an Studien teilzunehmen. Auch hier bieten mobile Apps eine geeignete Plattform, um über Studien zu informieren und Kontakt mit entsprechenden Einrichtungen aufzunehmen. In der Zukunft wird es möglich sein, Nutzer von mobilen Apps anhand ihres kognitiven Profils gezielt über geeignete Studien zu informieren. Dabei ist es essenziell, dies unter Wahrung höchster Datenschutz- sowie Datensicherheitsstandards zu erreichen.

Um den Einfluss von Gesundheits- und Lebensstilfaktoren auf wichtige kognitive Prozesse zu verstehen, sind Citizen-Science-Ansätze in besonderem Maße geeignet. Ein Beispiel für ein derartiges Projekt ist das Gemeinschaftsprojekt des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und der Otto-von-Guericke-Universität in Zusammenarbeit mit der neotiv GmbH (www.gedaechtnis-erforschen.de) zum Einfluss von Erkältungen auf Gedächtnisfunktionen, die von der Alzheimer-Erkrankung früh betroffen sind.

3.4. Anatomische Spezifität

Frühe Stadien der Alzheimer-Erkrankung sind in den neuen Forschungsleitlinien anhand positiver Biomarkerprofile für Beta-Amyloid und Tau charakterisiert (Jack et al., 2018). Früh im Verlauf der Erkrankung sind diese pathologischen Veränderungen auf bestimmte neuroanatomische Netzwerke beschränkt und betreffen vor allem Regionen im medialen Temporallappen, wie den peri-

rhinalen und den entorhinalen Kortex sowie den Hippokampus. Diese Netzwerke spielen eine wichtige Rolle für Gedächtnisprozesse wie Mustertrennung, Mustervervollständigung und Assoziatives Lernen, aber auch die räumliche Orientierungsfähigkeit (Stangl et al., 2018; Berron et al., 2018, 2016; Coughlan et al., 2018; Polcher et al., 2017; Vieweg et al., 2018; Yassa and Stark, 2011). Aktuelle Kohortenstudien untersuchen die Möglichkeit, dass anatomisch spezifische Testungen die Sensitivität des kognitiven Assessments erhöhen.

4. Limitationen

Der Einsatz von hochfrequenten kognitiven Testungen im Rahmen der frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung ist ein verhältnismäßig neuer Ansatz, und obwohl er viele Möglichkeiten mit sich bringt, so ist es dennoch von Bedeutung, sich auch der Grenzen dieses Ansatzes bewusst zu sein. Klinische Untersuchungen finden oft unter standardisierten Bedingungen statt und die Testbedingungen lassen sich in der smartphone-basierten alltagsnahen Testung nicht überprüfen. In dem Zusammenhang stellt auch die zweifelsfreie Feststellung der Identität eines Probanden eine Herausforderung dar. Während diese im klinischen Kontext eindeutig festgestellt werden kann, ist dies bei mobilen Testungen schwieriger und benötigt zukünftig geeignete Technologien. Darüber hinaus unterscheiden sich mobile Endgeräte in der Bildschirmgröße wie der Auflösung und zeichnen Reaktionen des Nutzers mit variierender Präzision auf. Das führt zu unterschiedlichen Reaktionszeiten und hat damit vor allem Einfluss auf Testverfahren, in denen Reaktionszeiten das hauptsächliche Ergebnismaß darstellen (Germine et al., 2019). Schließlich sind hochfrequente Testungen abhängig von der regelmäßigen Teilnahme der Nutzer – und damit von deren Motivation. Um diese sicherzustellen, ist es notwendig die Bedienbarkeit und Nutzerinteraktion von mobilen Testverfahren auf ältere Anwender und Patienten zu optimieren. Über Compliance im Rahmen von mobilen Testungen in präklinischen Alzheimer-Stadien sowie über die Adhärenz über lange Zeiträume hinweg ist allerdings noch wenig bekannt. Hier sind zukünftige Untersuchungen sowie eine stärkere Vernetzung von klinischen Forschern und App-Designern notwendig.

5. Die Entwicklung smartphone-basierter kognitiver Testverfahren

Diese Überlegungen machen deutlich, dass die Entwicklung mobiler kognitiver Testverfahren für Disease Interception viel Forschungsaufwand und Ressourcen in Anspruch nimmt. Dies erfordert eine enge Interaktion von Wissenschaftlern,

Ärzten, Softwareentwicklern und Designern. Darüber hinaus muss die Entwicklung einer mobilen Plattform in Zusammenarbeit mit großen Zentren der Alzheimer-Forschung erfolgen. Ein Beispiel für eine solche Entwicklung ist die mobile App der neotiv GmbH, die in enger Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen und der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erfolgt, und bereits in internationalen Studien zum Einsatz kommt (siehe Abbildung 1).

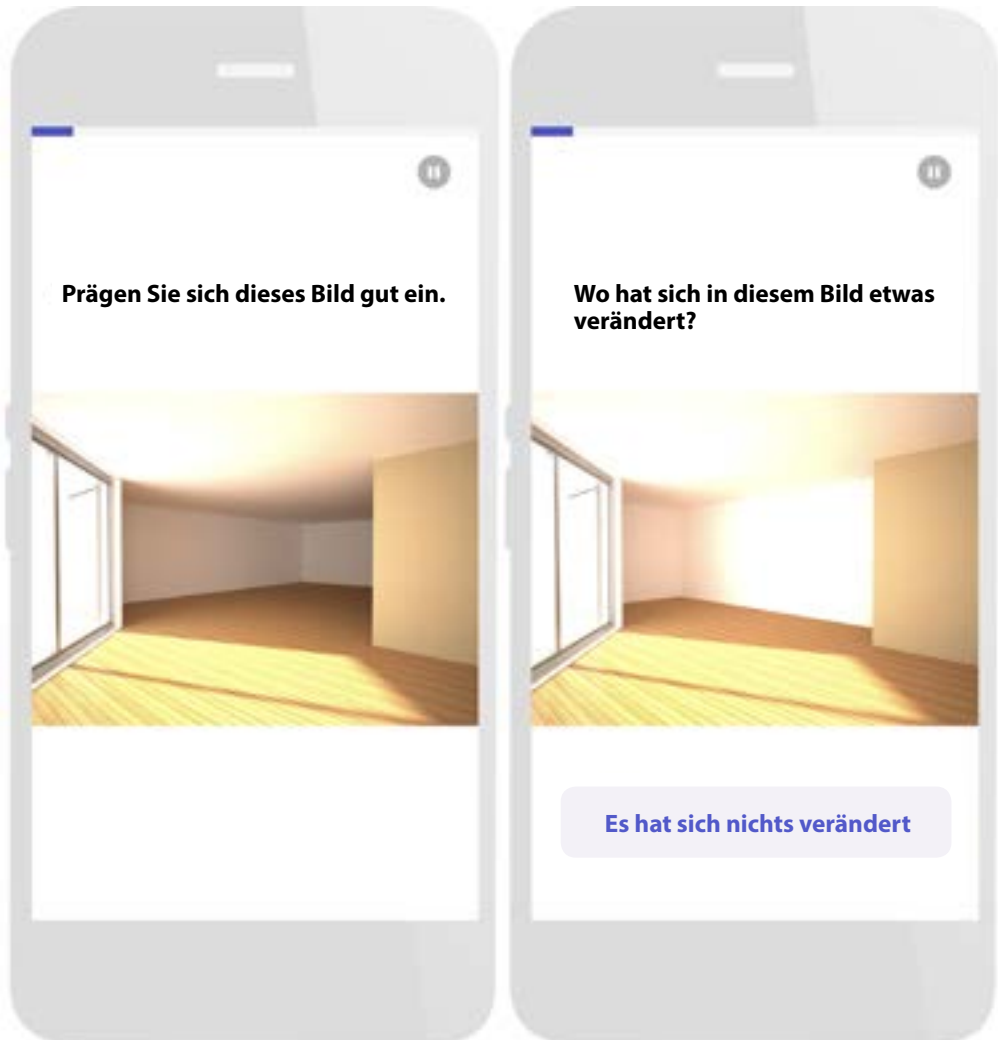


Abb. 1: Beispielbildschirm eines mobilen Tests für Gedächtnispräzision

Andere mobile sowie app-basierte Ansätze werden beispielsweise an der University of Washington St. Louis in Zusammenarbeit mit der DIAN-Studie sowie an der University of Oxford entwickelt. Diese durchlaufen ähnliche, aber nicht not-

wendigerweise identische Entwicklungsstadien aufgrund leicht unterschiedlicher Herangehensweisen und Zielsetzungen.

Die Entwicklung dieser App durchläuft die folgenden prototypischen Entwicklungsstadien (siehe Abbildung 2).

a. Theoretische Fundierung des Untersuchungsansatzes

Die theoretischen Konzepte der unterschiedlichen Testverfahren basieren auf aktuellen tierexperimentellen Studien sowie Untersuchungen am Menschen.

b. Funktionelle Validierung der anatomischen Spezifität

Funktionelle Kernspintomographie-Untersuchungen werden durchgeführt, um die zugrundeliegenden neuronalen Prozesse der kognitiven Aufgaben zu charakterisieren und deren Spezifität für krankheitsrelevante Hirnregionen zu optimieren.

c. Validierung der Testverfahren hinsichtlich der Testgütekriterien

Die entwickelten Testverfahren werden in Probandenstudien hinsichtlich ihrer Testgütekriterien wie Reliabilität und Validität untersucht. Dabei werden die Testergebnisse mit ähnlichen, bereits etablierten analogen Verfahren verglichen.

d. Validierung der Testsensitivität anhand traditioneller Biomarker

Die entwickelten Testverfahren werden in großangelegten Forschungsstudien hinsichtlich ihrer Beziehung zu traditionellen Biomarkern für die Alzheimer-Erkrankung wie der Positronenemissionstomographie (PET) und der Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) untersucht.

e. Anpassung der Testverfahren an Smartphones und Tabletcomputer

Die Testverfahren werden in der Softwareumgebung mobiler Endgeräte programmiert. Dabei müssen Bedienungs- und Darstellungsformate hinterfragt, getestet und optimiert werden, um eine hohe Nutzbarkeit sicherzustellen. Hier liegt ein besonderer Fokus auf der Nutzbarkeit durch die Zielgruppe älterer Menschen und Patienten in präklinischen Erkrankungsstadien.

f. Datenschutzkonzept und Datensicherheit

Datenschutz- und Datensicherheitsaspekte müssen höchsten Standards entsprechen, und eine Zertifizierung durch autorisierte Stellen muss angestrebt werden.

g. Validierung der mobilen digitalen Testverfahren hinsichtlich Testgütekriterien und Biomarkern

Die als App implementierten Testverfahren müssen hinsichtlich Testgütekriterien und Biomarkern in unterschiedlichen Kohorten und Ländern validiert werden.

h. Flexibilität und modularer Aufbau

Die App-Plattform muss eine flexible und adaptive Gestaltung der App ermöglichen, damit diese unter unterschiedlichen klinischen und wissenschaftlichen Anforderungen nutzbar ist. Beispielsweise kann in einer klinischen Prüfung mit einer neuen Substanz in den ersten Monaten eine wöchentliche Testung notwendig sein, um unerwartete akute kognitive Probleme zu erfassen, wobei die Frequenz im weiteren Verlauf auf eine monatliche Testung reduziert werden kann.

i. Möglichkeit der Bürgerbeteiligung

Die App-Plattform sollte sich darüber hinaus eignen, um Citizen-Science-Projekte zu ermöglichen. Dies erlaubt es, die Auswirkungen von zeitlich nicht vorhersagbaren Gesundheitszuständen (z. B. Grippe) auf diese kognitiven Tests zu verstehen.

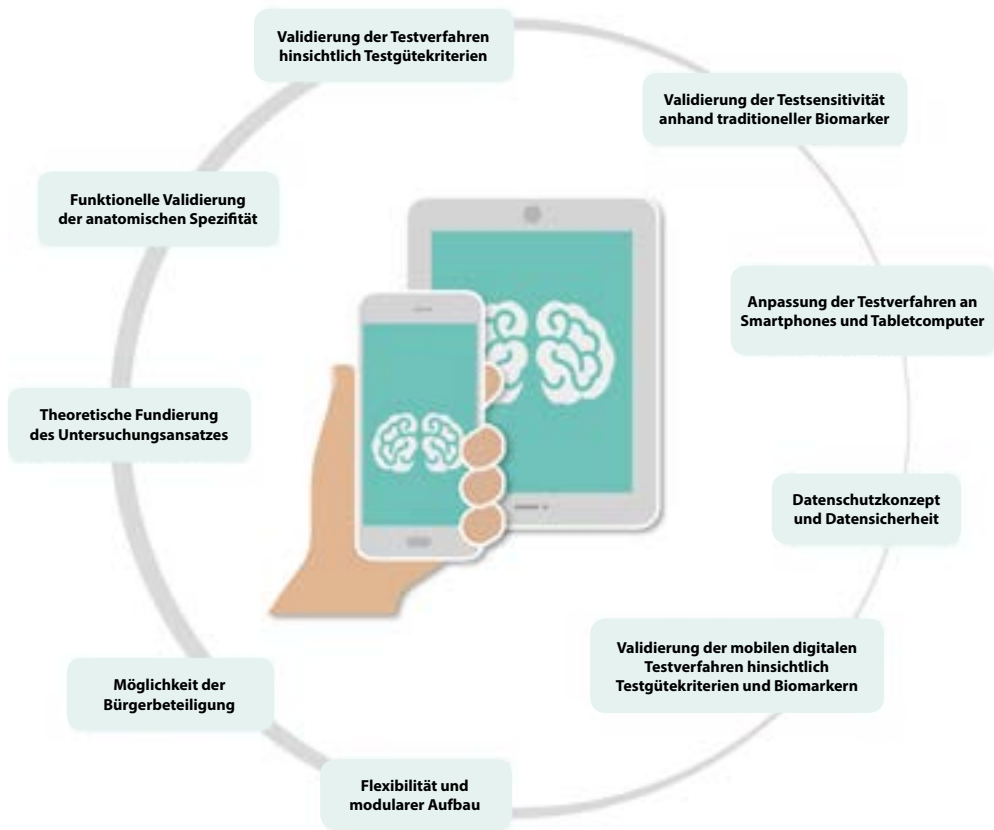


Abb. 2: Prototypische Entwicklungsstadien einer mobilen Anwendung für Gedächtnistests im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung am Beispiel der neotiv App.

6. Ausblick – Einsatz in der Routineversorgung

Die Implementierung eines Disease Interception-Ansatzes in der Zukunft macht es bereits jetzt erforderlich, die Versorgung in der hausärztlichen und fachärztlichen Routine zu optimieren. Die Gedächtnisdiagnostik in der Routineversorgung des primärärztlichen Bereichs ist in der frühen Phase der Alzheimer-Erkrankung aus mehreren Gründen problematisch. Ältere Menschen, die mit Gedächtnisproblemen einen niedergelassenen Arzt aufsuchen, können in den meisten Fällen nicht ausreichend abgeklärt werden. Dadurch werden Betroffene häufig zu spät erkannt, und die Chance auf eine Disease Interception in der präklinischen Phase der Alzheimer-Erkrankung verpasst. Mobile App-Ansätze könnten hier das kognitive Assessment und die Einordnung in präklinische Krankheitsstadien erleichtern. Es bedarf hier allerdings Wirksamkeits- und Akzeptanzstudien in der Routineversorgung bei Hausärzten und Fachärzten, um zu verstehen, wie

mobile Apps von Ärzten und Patienten angenommen werden und wie diese zur Unterstützung der Diagnostik und Versorgungsplanung eingesetzt werden können. Hierfür müssen Krankenkassen, App-Entwickler und akademische Einrichtungen entsprechende Partnerschaften eingehen. Nicht zuletzt muss dieser neue technologische Ansatz in der Disease Interception in enger Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Bundesministerium für Gesundheit vorangebracht werden, um frühzeitig regulatorische Aspekte in die Planung einzubeziehen.

Ein mögliches Szenario einer verbesserten Versorgung und Disease Interception der Alzheimer-Erkrankung könnte in Zukunft beispielsweise folgendermaßen aussehen:

1. Menschen mit wahrgenommenen Gedächtnisproblemen nehmen nach Veranlassung des Hausarztes an hochfrequenten Tests mittels einer mobilen App teil (z. B. über einen Zeitraum von 6 Monaten). Dabei wird erfasst, ob das allgemeine Profil der Gedächtniseinschränkungen auf ein Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung hinweist, und ob die Trajektorie der hochfrequenten Datennesspunkte auf eine progressive Verschlechterung hinweist.
2. In einem nächsten Schritt wird eine weitergehende Diagnostik durchgeführt, die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie und gegebenenfalls eine Liquorpunktion oder Positronenemissionstomographie beinhalten kann. Falls möglich wird durch eine tiefergehende kognitive Testung unter kontrollierten Bedingungen das querschnittliche Resultat der mobilen Gedächtnistests validiert.
3. Daraufhin erfolgt eine Beratung zur Reduktion von Risikofaktoren für eine Demenz und gegebenenfalls entsprechende Lebensstiländerungen.
4. Zukünftig wird es möglich sein, eine Therapie mit einem zu entwickelnden Medikament, welches der Krankheitsursache entgegenwirkt und eine zeitliche Verzögerung des Eintritts von Symptomen über einige Jahre ermöglicht, zu beginnen. Wann eine derartige Therapie zur Verfügung stehen wird, ist derzeit leider noch nicht absehbar, da alle bisherigen Phase-3-Studien mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (z. B. Immuntherapien gegen die Amyloid-Pathologie) gescheitert sind.
5. Mit einer mobilen App (z. B. neotiv App) kann im Sinne eines Drug Companion ein Monitoring des Therapieerfolgs sowie ein Coaching zu Lebensstiländerungen und der Risikomodifikation erfolgen.

7. Fazit

Mit mobilen Testungen der kognitiven Leistung ist es möglich, vulnerable kognitive Funktionen hochfrequent und alltagsnah zu untersuchen. Wissenschaftlich validierte Ansätze bieten damit zukünftig die Möglichkeit, pathophysiologisch relevante Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten frühzeitig zu erkennen. Um den Einfluss von alltäglichen (z. B. Schlaf) und anderen passageren Beeinträchtigungen (z. B. durch eine Grippe) modellieren zu können, sind entsprechende Studien, idealerweise unter einer breiten Bürgerbeteiligung, notwendig. Hinsichtlich Disease Interception wird es so zukünftig möglich sein, therapeutische Effekte und Nebenwirkungen einer Intervention frühzeitig zu erkennen und Therapien zu optimieren.

Literaturverzeichnis

Stangl, M., Achtzehn, J., Huber, K., Biology, D.C., 2018: Compromised Grid-Cell-like Representations in Old Age as a Key Mechanism to Explain Age-Related Navigational Deficits.

Berron, D., Neumann, K., Maass, A., Schütze, H., Fließbach, K., Kiven, V., Jessen, F., Sauvage, M., Kumaran, D., Düzel, E., 2018: Age-related functional changes in domain-specific medial temporal lobe pathways. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.030>

Berron, D., Schütze, H., Maass, A., Cardenas-Blanco, A., Kuijf, H.J., Kumaran, D., Düzel, E., 2016: Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. *The Journal of Neuroscience* 36, 7569–7579. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0518-16.2016>

Braak, H., Braak, E., 1991: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* 82, 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>

Calamia, M., Markon, K., Tranel, D., 2012: Scoring Higher the Second Time Around: Meta-Analyses of Practice Effects in Neuropsychological Assessment. *The Clinical Neuropsychologist* 26, 543–570. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.680913>

Chinner, A., Blane, J., Lancaster, C., Hinds, C., Koychev, I., 2018: Digital technologies for the assessment of cognition: a clinical review. *Evidence Based Mental Health* 21, 67–71. <https://doi.org/10.1136/eb-2018-102890>

Costa, A., Bak, T., Caffarra, P., Caltagirone, C., Ceccaldi, M., Collette, F., Crutch, S., Sala, S., Démonet, J.F., Dubois, B., Düzel, E., Nestor, P., Papageorgiou, S.G., Salmon, E., Sikkes, S., Tiraboschi, P., van der Flier, W.M., Visser, P.J., Cappa, S.F., 2017: The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. *Alzheimer's research & therapy* 9, 27. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0254-x>

Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A.-M., Hornberger, M., 2018: Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology* 14, 496–506. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0031-x>

Hyun, J., Sliwinski, M.J., Smyth, J.M., 2018: Waking Up on the Wrong Side of the Bed: The Effects of Stress Anticipation on Working Memory in Daily Life. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 74, 38–46. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby042>

Insel, T.R., 2017: Digital Phenotyping: Technology for a New Science of Behavior. *JAMA* 318, 1215–1216. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11295>

Jack, C. et al., 2018: NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.

Kueper, J.K., Speechley, M., Montero-Odasso, M., 2018: The Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *Journal of Alzheimer's Disease Preprint*, 1–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-170991>

Lim, A. et al. 2018: Seasonal plasticity of cognition and related biological measures in adults with and without Alzheimer disease: Analysis of multiple cohorts. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002647>

Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S.G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L.N., Howard, R., Kales, H.C., Larson, E.B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E.L., Samus, Q., Schneider, L.S., Selbæk, G., Teri, L., Mukadam, N., 2017: Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 390, 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

- Moore, R.: *Int. J. Methods Psychiatr. Res.*, 2017: Applications for self-administered mobile cognitive assessments in clinical research: A systematic review. <https://doi.org/10.1002/mpr.1562>
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M., 2015: A 2 years multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 385, 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60461-5)
- Polcher, A., Frommann, I., Koppa, A., Wolfsgruber, S., Jessen, F., Wagner, M., 2017: Face-Name Associative Recognition Deficits in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 56, 1185–1196. <https://doi.org/10.3233/JAD-160637>
- Reagh, Z.M., Noche, J.A., Tustison, N.J., Delisle, D., Murray, E.A., Yassa, M.A., 2018: Functional Imbalance of Anterolateral Entorhinal Cortex and Hippocampal Dentate/CA3 Underlies Age-Related Object Pattern Separation Deficits. *Neuron* 97, 1187–1198.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.039>
- Schöll, M., Lockhart, S.N., Schonhaut, D.R., O'Neil, J.P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., Baker, S.L., Vogel, J.W., Faria, J., Schwimmer, H.D., Rabinovici, G.D., Jagust, W.J., 2016: PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron* 89, 971–982. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.028>
- Sliwinski, M.J., Mogle, J.A., Hyun, J., Munoz, E., yth, J., Lipton, R.B., 2018: Reliability and validity of ambulatory cognitive assessments. *Assessment* 25, 14–30.
- Trull, T. J., & Ebner-Priemer, U., 2013: Ambulatory assessment. *Annual review of clinical psychology*, 9, 151-176.
- Vieweg, P., Riemer, M., Berron, D., Wolbers, T., 2018: Memory Image Completion (MIC): Establishing a task to behaviorally assess pattern completion in humans. *Hippocampus*. <https://doi.org/10.1002/hipo.23030>
- Walker, M.P., Ayre, G.A., Perry, E.K., Wesnes, K., McKeith, I.G., Tovee, M., Edwardson, J.A., Ballard, C.G., 2000: Quantification and Characterisation of Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 11, 327–335. <https://doi.org/10.1159/000017262>
- Weston, P., Nicholas, J., Henley, D., Lancet ..., L.Y., 2018: Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study.
- Wild, C.J., Nichols, E.S., Battista, M.E., Stojanoski, B., Owen, A.M., 2018: Dissociable effects of self-reported daily sleep duration on high-level cognitive abilities. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy182>
- Yassa, M.A., Stark, C., 2011: Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences* 34, 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>

Disease Interception – Onkologie & Genetik: Evidenzbasierte Interception für Prävention und Therapie

Dr. Friedrich von Bohlen und Halbach

Prof. Dr. Johannes-Matthias Löhr

Zum Stand der Forschung zur Rolle der Genetik in Hinblick auf die klinische Manifestation von Erkrankungen

Die genetische Diagnostik ist integraler Teil der Medizin. Sie betrifft vor allem sogenannte monogenetische Erkrankungen (z. B. Mukoviszidose oder Chorea Huntington), die einem spezifischen Defekt in einem einzelnen Gen zugeordnet werden können.¹ Daneben kann die Analyse von Genvarianten Fremdstoffe metabolisierender Enzyme Auskunft über das Vermögen eines Patienten geben, Medikamente besser oder schlechter abzubauen.² In letzterem Fall kann dies mit Nebenwirkungen bis hin zu toxischen Reaktionen verbunden sein.

Eine derzeitige Forschungsrichtung, die sich an der Schwelle zur Einführung in die klinische Routine befindet, ist die Analyse des Tumorgenoms. Mittels Hochdurchsatzverfahren (sogenanntem „Next Generation Sequencing“, NGS – siehe nächster Abschnitt) werden dabei aus dem Tumorgewebe des Patienten die erworbenen und für jeden Patienten individuellen Genveränderungen, die zur Krebsentstehung geführt haben, untersucht.³ Ein noch weitergehender Ansatz ist der Versuch, diese genetischen Veränderungen eines Tumors auch im Blut aufzuspüren, um eine Diagnose zu stellen oder zu bekräftigen. Auf diese Weise können schnell und für den Patienten ohne größeren Eingriff umfassende Informationen über den Tumor gewonnen werden – ein Vorteil zum Beispiel bei der Biopsie schwer zugänglicher Organe wie der Bauchspeicheldrüse. Im Blut können zirkulierende Tumorzellen (CTC) mit unterschiedlichen Methoden eingefangen und gemessen werden, aber auch freie Tumor-DNA (ctDNA)⁴ oder subzelluläre Partikel (sogenannte extrazelluläre Vesikel, EV)⁵ werden derzeit intensiv beforscht.

Frühe Krankheitsintervention und Genetik

Grundsätzlich müssen die in der Erbsubstanz (Keimbahn) verankerten, hereditären Veränderungen von solchen, die nur im Tumor auftreten und dann somatisch genannt werden, unterschieden werden.

Die hereditären Veränderungen sind der genetische Hintergrund, von dem die Manifestation eines Tumors – je nach Fall – begünstigt wurde oder gar unausweichlich war.⁶ Sie finden sich von Geburt an in allen Zellen des Körpers und können nicht nur im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Hier gibt es einige gut bekannte Syndrome, zum Beispiel Veränderungen in den BRCA-Genen, die in erster Linie mit der familiären Form des Brustkrebses, aber auch mit Eierstock- und Bauchspeicheldrüsenkrebs assoziiert sind.⁷ Abhängig von der spezifischen Mutation im BRCA-Gen liegt ein sehr hohes Risiko für Brustkrebs vor – der Marker ist also prädiktiv. Ein solcher Befund sollte die Erhebung einer Familienanamnese gezielt auf die oben genannten Krebsarten triggern und bei nahen Familienangehörigen (Geschwistern sowie Kindern) sollte gezielt nach der in dieser Familie vorhandenen Veränderung gesucht werden. Dies alles ist vom Gendiagnostikgesetz abgedeckt und Aufgabe des Humangenetikers, der sowohl die Befragung und genetische Betreuung der Familienmitglieder verantwortet wie auch die genetischen Untersuchungen in Auftrag gibt und deren Ergebnisse mit den Betroffenen bespricht. Risiko-Individuen („Individuals at risk“, IAR) müssen gegebenenfalls einer entsprechenden Intervention zugeführt werden. Im Falle von BRCA kann das auch die prophylaktische Entfernung des Brustdrüsengewebes und/oder der Eierstöcke beinhalten.⁸

Neben BRCA als Beispiel für einen genetisch determinierten Biomarker im Blut gibt es auch weitere, zum Beispiel das Prostata-spezifische Antigen (PSA), welches für das Prostatakarzinom – sowohl zur Diagnose aber auch beim Rezidiv/Progress – einen hohen prädiktiven Wert hat.⁹ Neben diesen Biomarkern im Blut gibt es andere prädiktive Marker, die allein oder in Verbindung mit blutbasierten Markern derzeit Anwendung finden: Darmpolypen sind ein Beispiel, wenn sie bei einer (Routine-)Dickdarmspiegelung (Koloskopie) oder mit Leitsymptom „Blut im Stuhl“ oder Hämocult-Test positiv entdeckt werden. Der Fund als solcher, mehr aber noch die feingewebliche Untersuchung mit der Bestimmung des Schweregrades der Veränderungen (Dysplasiegrad) sind prädiktiv und Anlass, solche Patienten engmaschig mittels Koloskopie zu kontrollieren, um die Entwicklung eines Dickdarmkarzinoms zu verhindern. Bei einer schweren Form der Dickdarmentzündung kann bei Vorliegen von schweren Dysplasien auch die prophylaktische Entfernung des gesamten Dickdarmes angezeigt sein. Bei neuroendokrinen Tumoren können mit stabilen Isotopen markierte Substanzen an entsprechende Rezeptoren auf der Oberfläche der Tumore binden und so detektiert werden. Ein anderes Beispiel eines radiologischen Markers sind ganz spezifische zystische Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse, die mittels der Kernspintomographie (MRT) entdeckt werden können. Sie werden in Analogie zur Situa-

tion im Dickdarm auch gerne als „Polypen des Pankreas“ bezeichnet. Abhängig von Größe, Anzahl und Lokalisation sowie sogenannten besorgniserregenden Zeichen („worrisome features“) kann auch hier eine prophylaktische Entfernung der Bauchspeicheldrüse angezeigt sein. Da diese Pankreasresektion ein hochspezialisierter Eingriff ist, wird diese Entscheidung nicht leichtfertig getroffen, und in aller Regel in einem multidisziplinären Team vorgenommen.

Ansatzpunkte für Disease Interception in der Onkologie

Ein onkologischer Biomarker muss grundsätzlich die Anforderungen erfüllen, die an jeden Biomarker gestellt werden: hohe Sensitivität und Spezifität mit hohem positiven wie auch (in Abwesenheit) negativem Vorhersagewert. Hinzu kommt, wie einfach ein solcher Marker zu messen ist. Blutbasierte Standardtests (ELISA) sind schneller und in der Regel verlässlicher als genbasierte Bestimmungen einzelner Gene oder NGS. Ganz wesentlich, und für die NGS-basierten Ansätze bisher kaum erfüllt, ist eine zertifizierte Qualität der Sequenzierung (ISO) wie auch der softwaregestützten Analyse (zertifiziertes Medizinprodukt, CE-Zeichen).

Ein Biomarker muss mindestens diagnostisch, prognostisch oder prädiktiv sein.¹⁰ Diese Prädikate beschreiben im Grunde auch schon den entsprechenden Einsatz, wobei viele Biomarker zum Beispiel diagnostisch UND prognostisch sind, zum Beispiel PSA. Idealerweise sollte ein Biomarker auch noch nicht entartete (prä-maligne) Vorstufen erkennen oder für diese spezifisch sein, so dass im Sinne der Disease Interception prophylaktisch gehandelt werden kann. Genbasierte Biomarker für monogenetische Erkrankungen, d. h. Veränderungen in der Keimbahn, wie z. B. BRCA, haben den Vorteil, dass sie hochspezifisch sind. Demgegenüber sind Veränderungen im Tumor oder seinen Vorstufen (somatische Mutationen) für jeden Patienten einzeln zu bewerten. Die Masse aller genetischen Veränderungen in einer Läsion kann nur mit AI-gestützter Software in ihrer Gesamtheit („holistisch“) beurteilt werden.¹¹

Dies ist ein Grund, warum die Beschaffenheit eines Biomarkers in Zukunft wohl anders aussehen wird als bisher: Klassischerweise wird darunter ein einzelner Marker verstanden, egal, ob auf Gen-Niveau (KRAS, BRCA) oder proteinbasiert (PSA, AFP). Es gibt bereits kommerziell verfügbare Tests, zum Beispiel zur Detektion des Pankreaskarzinoms, die auf einer Auswahl (Panel) von Markern beruhen; in diesem Fall werden 384 verschiedene Antikörper auf einem Array eingesetzt. Die Auswertung ist entsprechend komplexer geworden und wird von Scores und Algorithmen bestimmt.¹²

Als sekundäre Prävention zur Entdeckung von Tumorrekurrenz können CTC beim Brustkrebs bereits heute eingesetzt werden.¹³

Abgrenzung Risikoadaptierte Prävention versus Disease Interception

Disease Interception ist definiert durch Biomarker, welche die Entdeckung einer Erkrankung ermöglichen, bevor der Patient Symptome zeigt, um ihn sodann noch vor Ausbruch der eigentlichen Krankheit kurativ zu behandeln. Dieses hehre Ziel ist heute in der Onkologie nur ansatzweise und schon gar nicht durchgängig verwirklicht.¹⁴ Die erwähnten diagnostischen Biomarker zur Detektion von neuroendokrinen Tumoren können nicht nur zur Visualisierung mit stabilen Isotopen markiert werden, sondern auch mit radioaktiven Substanzen, womit der Biomarker auch zum therapeutischen Werkzeug werden kann. Allerdings sind dies symptomatische Patienten.

Die komplette Definition eines Biomarkers zur Disease Interception erfüllen eigentlich nur solche, die zum Screening tauglich sind. Dies sind für die Gesamtbevölkerung aus Sicht der Onkologie praktisch keine. Für Risikogruppen (IAR) sieht dies etwas freundlicher aus: Individuen mit erblicher Belastung für Dickdarmkrebs können einen Hämocult-Test machen und eine Koloskopie und werden auch asymptomatisch behandelt und damit geheilt. Gleiches gilt für Individuen mit erblicher Belastung für Pankreaskarzinom, die mittels MRT untersucht werden und bei entsprechendem Befund prophylaktisch operiert werden können.¹⁵ Bisher haben wir für diese Individuen keine blutbasierten, zertifizierten Biomarker.

Die bereits erwähnte Hochdurchsatz-Sequenziermethode (NGS) kann in Zukunft sicher zu einer besseren risikoadaptierten Prävention in der Gesamtbevölkerung führen, wenn zum Beispiel mittels „Whole Exome Sequenzierung“ (WES) der Keimbahn praktisch alle Risikogene betrachtet werden können. Hierfür ist, wie bereits erwähnt, der Einsatz eines zertifizierten Software-Tools eine Grundvoraussetzung. Wenn zum Beispiel in asymptomatischen Individuen ohne Familiengeschichte Risikogene für Krebs (Dickdarm oder Pankreas) detektiert werden, kann gezielt eine Untersuchung durchgeführt werden. Für Dickdarmkrebs wäre das, wie erwähnt, eine Koloskopie, die ggf. ja auch schon kurativ behandelnd sein kann (endoskopische Entfernung eines Dickdarmpolypen); für Pankreaskarzinom eine Kernspinuntersuchung, die bei Vorliegen von zystischen Tumoren (IPMN) mit besorgniserregenden Merkmalen eventuell zu einer prophylaktischen und damit kurativen Operation führen könnte.

Eine solche WES oder Analyse des gesamten Genoms wirft eine Reihe von Fragen auf, die bis dato nicht beantwortet werden können.¹⁶ Nur für wenige Risiko-Biomarker in der Onkologie ist die Ausbildung eines Tumors mit hundertprozentiger oder auch nur hoher Wahrscheinlichkeit belegt. Dies wird noch schwächer, wenn man an die bei einer solchen Gelegenheit miterfassten Risikogene für andere Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Alzheimer, Herzinfarkt) denkt, vollends dann, wenn man den versicherungsrechtlichen Aspekt mit hinzuzieht, und ganz abgesehen von genetischen Diskordanzen innerhalb einer Familie, die zum Beispiel Fragen der Vaterschaft aufwerfen könnten.

Die flächendeckende Analyse von Keimbahn-NGS birgt also, neben Kostenaspekten, vor allem ethische Probleme, die derzeit völlig ungelöst sind.¹ Ist es zulässig, wünschenswert oder sogar notwendig, ein solches genetisches Profiling der Bevölkerung durchzuführen? Es gibt in der Tat Beispiele, auch in Europa: Island hat sich zum Ziel gesetzt, das Genom der gesamten Bevölkerung (aktuell: 350.000) zu analysieren.

Ausblick

Mit der Biomarker-basierten Disease Interception steht die Medizin heute noch am Anfang der sogenannten Präzisionsmedizin. Bis 2011 gab es keine skalierbaren Systeme, welche komplexe Biomarker-Muster (Stichwort: „Big Data“),¹⁷ die hinter komplexen Erkrankungen wie Krebs stehen, systematisch und ökonomisch erfassen können.¹⁸ Wir sind heute so weit, dass dies auf genomischer Ebene generell funktioniert, haben aber die Muster an sich noch nicht alle erkannt und verstanden; auch noch nicht im Kontext anderer verfügbarer Datenarten wie zum Beispiel Imaging oder IHC-Daten. Zukünftige Verfahren werden zudem weitere molekulare Substanzklassen wie Proteine, Metabolite und Mikrobiome lesen, erfassen und kontextualisieren können.¹⁹ Damit wird ein weiterer massiver Erkenntnisgewinn einhergehen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass eines Tages jeder individuelle Tumor und auch jede andere Erkrankung so präzise profiliert werden kann, dass man vieles präventiv verhindern und im Falle einer Erkrankung prädiagnostiv gezielte Behandlungen zur Eindämmung (Chronifizierung) oder sogar Heilung anwenden kann.

Noch einen Schritt weiter gedacht, werden diese Verfahren ebenfalls dazu dienen, nicht nur komplexe molekulare Muster im Krankheitskontext zu verstehen, sondern auch, wie Gesundheit des Einzelnen bewahrt und geschützt werden kann (primäre Prävention). Das heißt, dass es einen Switch von „Disease Management“

hin zu „*Health Management before Disease Management*“ geben wird.²⁰ Außer Frage steht, dass dies für alle Teilnehmer im „Ökosystem Gesundheit“ große Vorteile hat. Natürlich wird das auch neue Fragen aufwerfen, wie zum Beispiel seitens Betroffener, Angehöriger aber auch der Versicherer, wie mit Veranlagungen umzugehen ist, für die es (noch) keine Therapiemöglichkeiten gibt. Der Umkehrschluss aber, es deswegen nicht zu tun, wäre falsch, weil in der Summe die Vorteile für die Mehrheit die Risiken für eine Minderheit überwiegen werden.

Die heutige erfahrungsbasierte „*Fee for Service*“-Medizin wird in eine evidenzbasierte „*Outcomes-based Medicine*“ evolvieren, in der sowohl Beitragszahlungen als auch Erstattungen „value-based“ erfolgen werden. Das mag auf den ersten Blick für den einen oder anderen ungerecht erscheinen, weil es das Solidarprinzip gefährden könnte.²¹ Das muss aber nicht sein: Es kann sehr gut weiterhin solidarische Beiträge geben. Diese können durch individuelle Komponenten ergänzt werden, die einerseits Risiken berücksichtigen, andererseits aber auch Informationen und Daten des Einzelnen, sofern er diese bereit ist zu teilen, anrechnen. Denn diese Daten können dann wieder an anderer Stelle, z. B. für eine ähnlich veranlagte Person, von wichtigem Vorteil sein, weil sie zu Erkenntnissen führen, die sonst nicht gewonnen worden wären. Dahinter steckt die seinerzeit von Robert Metcalfe gewonnene Erkenntnis, dass der Wert von Netzwerken exponentiell mit der Anzahl der vernetzten Personen steigt, wenn man die Vernetzung wertgenerierend nutzen kann.²² Dieser Austausch von Informationen ist eine Art „Neue Gesundheitswährung“, die in Konsequenz dazu führen wird, dass Gesundheit besser verstanden und bewahrt werden und Krankheit individuell besser und erfolgreicher behandelt werden kann. Dies bringt Vorteile für die Lebensqualität und wird helfen, unnötige Kosten, wie z. B. durch Fehlmedikationen, zu vermeiden.

Ferner kann es dazu führen, dass Therapien schneller und erfolgreicher, d. h. auch mit weniger Studienabbrüchen, in die Zulassung gelangen, was es Pharmaunternehmen wiederum ermöglicht, Ressourcen gezielter und erfolgreicher einzusetzen und ökonomischer als bisher Produkte zu entwickeln und zu positionieren. Diese Informationen in Verbindung mit neuartigen Therapieklassen wie mRNA und zellbasierten Therapien ermöglichen neben Standardmedikamenten auch patientenindividuelle Medikamente, die schnell und günstig am „*Point of Care*“, d. h. im Krankenhaus, produziert und verabreicht werden können. Dadurch und durch das bessere Verständnis individuell wirksamer Kombinationstherapien werden sich die Behandlungsoptionen für Ärzte und Patienten deutlich erweitern und verbessern.

Die Pharmaindustrie wird aus den eben genannten Gründen viel stärker als bisher auch mit Anbietern von Consumer Informationen zusammenarbeiten, weil auch Informationen von Gesunden wichtig für die Entwicklung und Positionierung von gesundheitswahrenden Systemen, Medizinprodukten und Therapien sein werden. So konvergieren Healthcare-Unternehmen, Krankenhäuser und Consumer Organisationen. Die verbindende Sprache wird das Scientific Computing sein, d. h. die Abbildung und Prozessualisierung all dieser Informationen, Daten und Erkenntnisse im digitalen Raum und die Anwendung vielfältiger Algorithmen wie auch künstlicher Intelligenz zum Finden von Signalen, zur Generierung von Hypothesen und zur Unterstützung von Entscheidungen für Ärzte, Pharmaunternehmen, Regulatoren, Kostenträger und letztlich auch für erkrankte und gesunde Individuen. Wie so häufig laufen die technisch möglichen Entwicklungen den gesellschaftlich normativen weit voraus.²³

Literaturverzeichnis

1. Bauer P, Hummel M, von Kalle C, et al.: Molekulargenetische Diagnostik – Was wissen die Maschinen? Was wollen wir wissen? *Oncology Research and Treatment* 2016; 39(suppl 2)(Suppl. 2): 2-23.
2. Bosch TM, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH.: Genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes and drug transporters in the chemotherapeutic treatment of cancer. *Clin Pharmacokinetics* 2006; 45(3): 253-85.
3. Lehrach H, Schäfer R, Schlag PM.: „Deep sequencing“ und prädiktive Modellierung als Konzept therapeutischer Entscheidungsfindungen in der Onkologie. *Der Onkologe* 2011; 17(6): 477.
4. Neumaier M.: Zirkulierende Nukleinsäuren – ein neues Universum in der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik. *LaboratoriumsMedizin*; 2016. p. 293.
5. El Magraoui F, Schmitz G, Meyer HE.: Zirkulierende extrazelluläre Vesikel – die Biomarker der Zukunft?! *BIOspektrum* 2017; 23(7): 777-8.
6. Heinimann K, Perren A.: Erbliche Tumorerkrankungen und Phakomatosen. In: Cerny T, Karlin K, eds. *PathoMaps: Klinisch-pathologische Übersichtskarten*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019: 177-81.
7. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al.: Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v103-v10.
8. Hahnen E, Rhiem K, Schmutzler R.: Personalisierte Medizin in der Gynäko-Onkologie: Fortschritte bedingen neue Herausforderungen. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(7): A-291.
9. Ohlendorf D, Wanke EM, Braun M, Oremek GM, Groneberg DA.: Prostataspezifisches Antigen (PSA). *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 2017; 67(4): 221-3.

10. Schenk M.: Prädiktive Gentests – für wen sind sie geeignet? *Dtsch med Wochenschr* 2011; 136(27): p21-p.
11. Malgerud L, Lindberg J, Wirta V, et al.: Bioinformatory-assisted analysis of next-generation sequencing data for precision medicine in pancreatic cancer. *Mol Oncol* 2017; 11(10): 1413-29.
12. Mellby LD, Nyberg AP, Johansen JS, et al.: Serum Biomarker Signature-Based Liquid Biopsy for Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(28): 2887-94.
13. Deutsch TM, Riethdorf S, Stefanovic S, et al.: Zirkulierende Tumorzellen zur individuellen Therapiekontrolle beim metastasierten Mammakarzinom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77(8): 904-16.
14. Hait WN, Lebowitz PF.: Disease Interception: Myths, Mountains, and Mole Hills. *Cancer Prevention Research* 2016; 9(8): 635-7.
15. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, et al.: Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA Surg* 2015.
16. Bertier G, Carrot-Zhang J, Ragoussis V, Joly Y.: Integrating precision cancer medicine into health-care – policy, practice, and research challenges. *Genome Medicine* 2016; 8(1): 108.
17. Taglang G, Jackson DB.: Use of „big data“ in drug discovery and clinical trials. *Gynecol Oncol* 2016; 141(1): 17-23.
18. Jackson DB, Sood AK.: Personalized cancer medicine – advances and socio-economic challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(12): 735-41.
19. Kirschner M.: Systems Medicine: Sketching the Landscape. *Methods Mol Biol* 2016; 1386: 3-15.
20. Shen L, Ye B, Sun H, Lin Y, van Wietmarschen H, Shen B.: Systems Health: A Transition from Disease Management Toward Health Promotion. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1028: 149-64.
21. Epner PL, Gans JE, Graber ML.: When diagnostic testing leads to harm: a new outcomes-based approach for laboratory medicine. *BMJ Qual Saf* 2013; 22 Suppl 2: ii6-ii10.
22. Gutounig R.: Die Netzwerkgesellschaft. Wissen in digitalen Netzwerken: Potenziale Neuer Medien für Wissensprozesse. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2015: 95-111.
23. Lohmann U.: Gesellschaft – Norm – Medizin. *Gesundheit und Soziales (Public Health): Beiträge zur Grundlagendiskussion 1974 – 2009*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2019: 215-348.

Sind Daten das Stethoskop des 21. Jahrhunderts?

Dr. med. Peter Langkafel

WOW!

Daten sind die neue Anamnese. Daten sind das neue Stethoskop. Daten und Software sind die neuen Medikamente? Verkürzt skizzieren diese drei kleinen Sätze das Potenzial, welches hinter Schlagworten wie Big Data in der Medizin, Digital Health oder auch E-Health gesehen wird. Das bedeutet: Krankheiten bzw. Krankheitsverläufe können – im Sinne der Disease Interception – früher erkannt werden.

Sind Daten die neuen innovativen diagnostischen Instrumente in der Medizin? Sind Daten und vernetzte Strukturen das neue Nervensystem? Die Hoffnungen und Versprechungen der digitalen Medizin sind hoch. Wie können digitale Innovationen im Gesundheitssystem einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung leisten? Wie gelingt es, durch digitale Lösungen die Patientensicherheit zu verbessern, die Lebensqualität und die psychosozialen Outcomes der Behandlung zu erhöhen und die wirtschaftliche Effizienz und Nachhaltigkeit eines Gesundheitssystems zu steigern? Besser noch: Krankheiten früher zu erkennen – besser noch: Durch Daten gesund bleiben und gesund werden?

Dataism

Der Mensch ist mehr als die Summe seiner Daten. Dieser Satz tritt der Hybris der Technologien entgegen. Viel Daten, viel gesund? Diskurse um Daten klingen manchmal wie Hoffnungen und Wünsche. Wie das Paradies. Wie Gebete?

Die Immaterialität aus Software – und damit idealer geeignet, als säkulare Form des Glaubens zu wirken?

Das klingt unrealistisch, utopisch?

In dem Buch „Homo Deus“ hat Yuval Noah Harari „Dataism“ als existentielle Herausforderung des Humanismus skizziert. Daten und Algorithmen stellen also den freien Willen in Frage. „Once Big Data systems know me better than I know myself, authority will shift from humans to algorithms.“¹

¹ Harari, Yuval Noah (2016-08-26).: „Yuval Noah Harari on big data, Google and the end of free will“. Financial Times. <https://www.ft.com/content/50bb4830-6a4c-11e6-ae5b-a7cc5dd5a28c> (20.2.2019)

Neue Worte wie „digitale Algorithmen“ oder auch „Big Data in der Medizin“ eignen sich – da kaum definiert und nicht gleich verstanden – als Projektionsfläche für ganz unterschiedliche Versprechungen und Ängste. Dennoch: Extremdiskurse sind Extrempositionen. Wie etwas Neues richtig und gelassen einordnen?

DATACONOMY

Laut einer aktuellen Studie von McKinsey sind 90 Prozent der weltweit zur Verfügung stehenden Daten höchstens zwei Jahre alt.² Das bedeutet, dass wir, wenn wir von „Data“ in der Medizin³ sprechen, von einem äußerst jungen Bereich sprechen. Dazu kommt: Wo fangen „Gesundheitsdaten“ an – und wo hören Sie auf? Daten und Informationen über Vorerkrankungen, Medikation und Allergien gehören sicher dazu. Aus Bewegungsdaten (mit dem Fahrrad oder dem Auto gefahren) und Ernährungsdaten lassen sich schon heute gesundheitliche Rückschlüsse ziehen. Und als aus dem Kaufverhalten einer jungen Frau eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde – noch ehe die Schwangere es ihrer Familie sagen konnte⁴ – zeigte dies Potenzial und Risiken von Datenanalysen auf!

Zum ersten Mal in der noch relativ jungen Geschichte der Informatik sind wir in der Situation, dass Technologien nicht mehr den limitierenden Faktor für Analysen darstellen. Vieles ist mathematisch nicht neu – aber die Rechenkapazitäten standen noch vor wenigen Jahren einfach nicht zur Verfügung.

Mit In-Memorytechnologien, verteilten Cloudsystemen und Quantencomputern ist für die allermeisten Anwendungen heute die Technologie erstmalig nicht der limitierende Faktor. Eine Gendiagnostik, die noch vor kurzem über 10 Jahre dauerte (bei enormen Kosten), lässt sich heute mittels moderner Computer und „next generation sequencing“ in Stunden, wenn nicht Minuten durchführen – und ist erst dadurch in speziellen, häufig onkologischen Fragestellungen, diagnostisch einsetzbar.

Wenn wir von „Daten“ sprechen, sprechen wir meist noch von strukturierten Daten, da sie in definierten Datenmodellen in einer Datenbank vorliegen, und nur dadurch mit konventioneller Software verarbeitet werden können.

² THE AGE OF ANALYTICS: COMPETING IN A DATA-DRIVEN WORLD. Mc Kinsey 2018

³ Siehe hierzu Langkafel, P. Big Data in Medizin und Gesundheitswirtschaft: Diagnose, Therapie, Nebenwirkungen. Medhochzwei-Verlag, 2014

⁴ <https://www.forbes.com/sites/kashmirhill/2012/02/16/: how-target-figured-out-a-teen-girl-was-pregnant-before-her-father-did/#76ca1f546668>

Im Gesundheitswesen sind jedoch sicher über die Hälfte der Daten⁵ unstrukturiert, das bedeutet: Sie liegen nicht in einer formalisierten Struktur vor: Arztbriefe, Röntgenbefunde und -bilder oder auch akustische Aufzeichnungen können erst seit wenigen Jahren in akzeptabler Weise ausgewertet werden – hier steckt ein Potenzial, welches wir gerade erst begonnen haben zu erschließen: Experten gehen davon aus, dass zum Beispiel die automatisierte Bilderkennung in wenigen Jahren zum Standard in der Medizin wird, beginnend erst mit Empfehlungen oder Hinweisen auf auffällige Strukturen. Mittelfristig ist jedoch selbstverständlich, dass ein Computer, mit einer Datenbank von Millionen von Bildern im Hintergrund, besser diagnostizieren können wird – zumal er nicht müde morgens um 4 Uhr geweckt werden muss.

Doch vergessen wir nicht: Im Kern besteht alle Informatik dieser Welt aus Nullen und Einsen – und ist damit immer nur im Kontext und in einem Referenzrahmen zu verstehen. Ein Beispiel: Die Zahl 41 als „data“ sagt recht wenig aus. Wenn diese als Angabe der Körpertemperatur in Grad Celsius beim Menschen angegeben wird, schon eher. Diese Information im richtigen Kontext ergibt das Wissen, dass dieser Mensch möglicherweise in höchster Gefahr ist – außer er sitzt in der Sauna!

Data ≠ DATA

Wenn Daten eine derartig wichtige Bedeutung bekommen, ist die Qualität der Daten von zentraler Bedeutung.

Diejenigen, die schon mal ein wenig von Informatik gehört haben, unterscheiden zwischen Daten, Informationen, Wissen und Handlung. Diese Kaskade ist natürlich enorm fehleranfällig. Drei „einfache“ Regeln ermöglichen jedoch einen besseren Umgang mit Daten:

1. Garbage in – Garbage out

Nur qualitativ entsprechend hochwertige Daten können zu relevanten Informationen aggregiert werden. Dies scheint auf den ersten Blick eine Selbstverständlichkeit zu sein („no brainer“) – aber um relevante Aussagen zur Datenqualität zu machen, benötigen wir einen umfassenden Blick, spezifische Prozesse und Rollen. Unter Datenqualität ist hier unter anderem zu verstehen:

⁵ Kaiser Permanente, die HMO in den USA, geht sogar von bis zu 80% unstrukturierten Daten aus.

- ▶ **Korrektheit:** Die Daten müssen mit der Realität übereinstimmen.
- ▶ **Konsistenz:** Ein Datensatz darf in sich und zu anderen Datensätzen keine Widersprüche aufweisen.
- ▶ **Zuverlässigkeit:** Die Entstehung der Daten muss nachvollziehbar sein.
- ▶ **Vollständigkeit:** Ein Datensatz muss alle notwendigen Attribute enthalten.
- ▶ **Genauigkeit:** Die Daten müssen in der jeweils geforderten Exaktheit vorliegen (Beispiel: Nachkommastellen).
- ▶ **Aktualität:** Alle Datensätze müssen jeweils dem aktuellen Zustand der abgebildeten Realität entsprechen.
- ▶ **Redundanzfreiheit:** Innerhalb der Datensätze dürfen keine Dubletten vorkommen.
- ▶ **Relevanz:** Der Informationsgehalt von Datensätzen muss den jeweiligen Informationsbedarf erfüllen.
- ▶ **Einheitlichkeit:** Die Informationen eines Datensatzes müssen einheitlich strukturiert sein.
- ▶ **Eindeutigkeit:** Jeder Datensatz muss eindeutig interpretierbar sein.
- ▶ **Verständlichkeit:** Die Datensätze müssen in ihrer Begrifflichkeit und Struktur mit den Vorstellungen der Fachbereiche übereinstimmen.

Anhand dieser kurzen Aufstellung wird klar, welch komplexes Thema „Datenqualität“ darstellt. Noch komplexer wird es, wenn in unterschiedlichen Sprachen kommuniziert wird. Eine zukünftig auch in Deutschland wichtigere Rolle wird hier SNOMED⁶ einnehmen. Ziel von SNOMED ist die Bereitstellung einer Sprache, welche klinische Inhalte unabhängig von ihrer Ursprungssprache weitgehend eindeutig und möglichst präzise repräsentiert.

2. So what?

Gerade Menschen mit IT-Hintergrund sammeln und aggregieren Daten häufig ohne klare Zielstellung bzw. nicht konkret zur Beantwortung einer Frage. Hier droht grundsätzlich ein Informations-Overload, der mit modernen IT-Werkzeugen schnell erzeugt werden kann. Wer mal mit einem Business Analytics-Werkzeug gearbeitet hat, merkt schnell, wie einfach (aber oft sinnlos) es ist,

⁶ <http://www.snomed.org/>

verschiedene Daten und Parameter miteinander zu verknüpfen oder irgendwie darzustellen.

Daher empfiehlt sich dringend die „Filterfrage“, was denn mit den Daten wirklich beantwortet werden kann. Zudem ist die Frage geboten, ob mit einer verfeinerten Analyse auch ein Handlungsrahmen entsteht, der Einfluss auf diese Daten hat. Um es konkret zu machen: Eine minütliche Temperaturmessung mit einer Genauigkeit von vier Stellen hinter dem Komma hat keinerlei Auswirkung auf das aktuelle und zukünftige Wetter. Und auch die Vorhersagewahrscheinlichkeit wird dadurch nicht besser.

Gerade im Kontext von Disease Interception ist ein gutes Verständnis von Prognosen dringend notwendig. Damit sind nicht nur Parameter wie Objektivität, Validität und Reabilität gemeint, sondern vor allem auch der Umgang mit diesen Prognosen: Wer verantwortet, welche Prognosen gestellt werden? Wie wird das Recht auf Wissen und auch auf Nichtwissen organisiert? Mit welchen Strukturen und mit welchen Verantwortungen?

Dies klingt abstrakter als es in der Realität jetzt schon ist: Vor jedem diagnostischen Test stellt sich die Frage, wie mit einem positiven oder negativen Ergebnis umgegangen werden soll: Was, wenn ich eine bestimmte Diagnose habe, aber keinerlei Interventionsmöglichkeit bekannt ist? Dieses Problem in der Medizin ist übrigens viel älter als die Erfindung des Computers. Aber mit der Vielzahl der diagnostischen digitalen Möglichkeiten wird diese Situation häufiger werden. Wo und wie organisieren wir das Recht auf Wissen und auch das Recht und die Möglichkeit des Nichtwissens?

3. If not?

Die Frage „Was wäre, wenn wir diese Information nicht hätten?“ ist relevanter als auf den ersten Blick vielleicht einleuchtend. Fokussierung heißt auch unter (Big) Data-Aspekten manchmal „Nein sagen“ – sprich: Das Erheben von bestimmten Daten allein macht möglicherweise keinen Sinn – vor allem dann, wenn ich aus diesen Daten weder einen Mehrwert noch eine Handlung ableiten kann. Aber halt! Genau das ist das Problem von modernen Datenerhebungen: Es können sich Korrelationen ergeben, die so gar nicht erwartet waren. Und damit stoßen wir an unsere ethischen und rechtlichen Grenzen: Zweckbindung und Datensparsamkeit muss im Zeitalter von „Big Data“ neu überdacht werden.⁷ Selbst

⁷ „Indes dürfte feststehen, dass einige Grundprinzipien des geltenden Datenschutzrechts mit dem Konzept von Big Data kaum in Einklang zu bringen sind.“ Zitat des Ethikrates. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahme-big-data-und-gesundheit-kurzfassung.pdf>

der Deutsche Ethikrat sieht dies beim Themenbereich „Daten in der Medizin“ so: „Indes dürfte feststehen, dass einige Grundprinzipien des geltenden Datenschutzrechts mit dem Konzept von Big Data kaum in Einklang zu bringen sind.“ Konkret sind hier die Themen „Datensparsamkeit und Zweckbindung“ gemeint. Wenn ich nicht genau weiß, wofür ich Daten gebrauchen kann, kann ich eine Zweckbindung zwar a priori definieren, vergebe aber dadurch möglicherweise die Chance, ganz neue Zusammenhänge besser zu verstehen.

Beispiele: Die fünf digitalen Sinne

Was unterscheidet den Arzt vom Computer? Nun, der Arzt, könnte man sagen, muss seine fünf Sinne gebrauchen. Schon Aristoteles beschrieb diese mit Hören, Riechen, Schmecken, Sehen und Tasten.⁸

Wir müssen zugestehen: Bei allen 5 Sinneswahrnehmungen gehen die Fähigkeiten eines digitalen Sensors einzeln bereits weit über die menschlichen Fähigkeiten hinaus.⁹

Mikrofone hören das Gras wachsen und können schon heute bestimmte Erkrankungen erhören.¹⁰ So gibt es unter anderem Forschungsansätze, Parkinson-Erkrankungen, Depressionen oder auch Alzheimer per Audioanalyse früher zu erkennen. Sprache ist und wird damit zu einer „neuen“ Klasse von Biomarkern.

An der Alzheimer-Erkrankung lässt sich beispielhaft zeigen, welche Bedeutung und welchen Status unter anderem die Analyse von Tönen bzw. menschlicher Stimmen hat. Zang¹¹ hat im Jahr 2017 in einer Metaanalyse einen „review of promises of big data“ durchgeführt. In einzelnen Studien konnte eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von über 80 %¹² dargestellt werden. Er stellt fest, dass es sich bei diesen Daten aber noch um eine deutliche „under-utilized opportunity“ handelt – also eine noch nicht ausreichend genutzte Möglichkeit. Die Anzahl der Studien, die sich mit diesen Methoden wie „Sprachanalyse in der Medizin“ beschäftigen, sind in den letzten Jahren rasant angestiegen. Aber: In nur sehr wenigen Fällen gibt es systematische Sprachaufzeichnungen, die über Jahre mit

⁸ Die fünf Sinne, Gemälde von Hans Makart aus den Jahren 1872–1879: Tastsinn, Hören, Sehen, Riechen, Schmecken. Von Hans Makart – Gemeinfrei, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=166537>

⁹ Bild Referenz aus <https://medicalfuturist.com/can-an-algorithm-diagnose-better-than-a-doctor>

¹⁰ <http://www.parkinsonsvoice.org/index.php>

¹¹ Int J Med Inform. 2017 Oct;106:48-56. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2017.07.002. Epub 2017 Jul 24. Advancing Alzheimer's research: A review of big data promises.

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26484921>

Krankheitsverläufen in einer elektronischen Patientenakte aufgezeichnet wurden, um überhaupt die Korrelation von Sprachveränderungen auf bestimmte Erkrankungen erkennen zu können.

Zu diesem Schluss kommt auch Orimaye 2017¹³ in seiner Studie „Predicting probable Alzheimer’s disease using linguistic deficits and biomarkers“. Er betont die Bedeutung und Notwendigkeit von umfangreicheren Datenbanken, um diese Forschung überhaupt erst zu ermöglichen.

Auf diesem Weg könnten uns auch bisher für den Gesundheitsbereich nicht primär aktive Akteure unterstützen: Mozilla,¹⁴ der Hersteller des Firefox-Browsers, hat im März 2019 den größten Datensatz menschlicher Stimmen verfügbar gemacht, der komplett von Freiwilligen eingesprochen wurde. Mit dem Projekt „Common Voice“ soll der weltweit vielfältigste Sprachdatensatz erstellt werden, der für die Entwicklung von Sprachtechnologien optimiert ist.

Digitale olfaktorische Sensoren riechen schon heute bestimmte Symptome oder Erkrankungen besser als der Mensch.¹⁵ Atemluft wird nicht nur in der Intensivmedizin kontinuierlich analysiert. Auch bei der Diagnostik spielen „Gerüche“ eine große Rolle: Seit kurzem ist das Stickstoffdioxid (NO)-Analysegerät auch für den „Hausgebrauch“ marktreif¹⁶ und kann bei der Erstdiagnostik, der Differentialdiagnostik, wie der Verlaufskontrolle von Asthma eingesetzt werden.

Ein weiteres Beispiel ist der C-13-Atemtest, oder auch der C-13-Harnstoff-Test. Er dient dem Nachweis einer Helicobacter-pylori-Infektion und unterstützt damit die Diagnostik einer möglichen Magenerkrankung.

Schmecken gehört in der modernen Medizin (anders als die historische Diabetesmellitus-Diagnostik) sicher nicht mehr zum täglich genutzten Instrumentarium. Dennoch ist auch hier der Computer dem Menschen in der Analytik bestimmter

¹³ Predicting probable Alzheimer’s disease using linguistic deficits and biomarkers. Orimaye SO1, Wong JS2, Golden KJ3, Wong CP3, Soyiri IN4

¹⁴ Der Datensatz von Mozilla umfasst nach Angaben des Unternehmens 18 verschiedene Sprachen, darunter Englisch, Französisch, Deutsch und Mandarin (traditionell), aber auch beispielsweise Walisisch und Kabyle, eine algerische Berbersprache. Der Datensatz summiert sich zu fast 1 400 Stunden aufgezeichneter Sprachdaten von mehr als 42.000 Mitwirkenden. Die von Mozilla eingesammelten Daten stehen unter der „CC0“-Lizenz zur Verfügung. Das ist die freizügigste Variante der Creative-Commons-Lizenzen („No rights reserved“). <https://www.horizont.net/tech/nachrichten/voice-mozilla-macht-riesigen-datensatz-menschlicher-stimmen-verfuegbar-173280>

¹⁵ <http://theconversation.com/ai-is-acquiring-a-sense-of-smell-that-can-detect-illnesses-in-human-breath-97627>

¹⁶ <https://www.vivatmo.com/feno/einsatz-des-feno-tests.html>



Bild: © garrykillian, AdobeStock.com

Molekül(-mengen) weit überlegen. Ob Liquor, Blut oder Urin – auch hier ist digitale Diagnostik seit Jahren Standard.

Der Bereich „digitales Sehen“ hat in den letzten Jahren beeindruckende Meilensteine in der Medizin erreicht. Beispiele seien hier nur das von der FDA zertifizierte Programm von Google für die Augenhintergrunddiagnostik,¹⁷ die Echtzeitdiagnostik mit künstlicher Intelligenz bei Darmspiegelungen¹⁸ oder die bahnbrechende Publikation aus dem Jahr 2018 bei der Diagnostik von Hautveränderungen / Naevi, die besser waren, als die Diagnostik von Fachärzten.¹⁹ Ein anderes Beispiel sind auch aktuelle Studien zur Magnetresonanzdiagnostik zur früheren Vorhersage der Alzheimererkrankung.²⁰ Im Sinne einer Disease Interception können demnach bildgebende Verfahren zukünftig in diesem Bereich die Erkrankungswahrscheinlichkeit deutlich früher und genauer erkennen.

Dass der Tastsinn des Menschen vom Computer übertroffen wird, ist täglich in Teilen schon durch den Gebrauch von Ultraschall praktisch nebenwirkungsfrei und in höchster Auflösung in der Medizin zu erleben – im Gegensatz dazu konnte ein Unterbauch eines Menschen früher allein mit den Händen ertastet werden.

¹⁷ <https://www.theverge.com/2018/8/13/17670156/deepmind-ai-eye-disease-doctor-moorfields>

¹⁸ <https://e-health-com.de/thema-der-woche/kuenstliche-intelligenz-kann-software-aerztliche-kunst/e8e3e366a0c1d5c9a74252170fe3d033/>

¹⁹ Man Against Machine: Artificial Intelligence is Better than Dermatologists at Diagnosing Skin Cancer [Annals of Oncology Press Release], <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/Artificial-Intelligence-Skin-Cancer-Diagnosis>

²⁰ <https://medicalxpress.com/news/2018-11-mri-alzheimer-disease.html>

Das Potenzial, diese einzelnen überlegenen Technologien zu kombinieren, ist sicher noch lange nicht ausgereizt. Jedoch ist medizinisch genau dies sinnvoll, und im Rahmen einer integrierten Sicht auf den Patienten und sein Umfeld dringend geboten. Spannend wird sein, was passiert, wenn diese Anwendungen mit sprechenden Anwendungen wie etwa ADA-Health²¹ kombiniert werden. Wie gut ein „digital sprechender Arzt“ (mittels eines Chatbots oder aber auch mit gesprochener Sprache) in Verbindung mit den oben genannten Technologien sein kann, ist zwar noch offen – aber die Potenziale sind sicherlich hoch.

Zudem wird bereits heute mit Hochdruck an „anthropomorphising machines“ geforscht – also daran, Emotionen und emotionale Intelligenz mittels künstlicher Intelligenz abzubilden.²² Der menschliche, einfühlsame Arzt also aus Silikon und Draht? Yuval Harari beschreibt Menschen als „essentially a collection of biological algorithms, shaped by millions of years of evolution“.

Damit ist die Frage gestellt, wieviel organische Ähnlichkeit durch anorganische Maschinen ergänzt oder ersetzt werden wird.

Mehr als 5

Die oben genannten „Basis-Sinne“ reichen natürlich für eine Homöostase nicht aus. Temperatursinn, Gleichgewichtssinn oder auch Tiefensensibilität sind heute schon oder in Kürze digital abbildbar und als Einzelfähigkeit „besser“ als die des Menschen.

An die Grenzen der Abbildbarkeit kommt die analoge und digitale Medizin allerdings bei der Schmerzempfindung: Ein wirklich valides Korrelat (und damit eine mögliche Ersetzbarkeit) ist nicht auffindbar – gerade weil Schmerz ein nicht nur mechanisches und daher sehr komplexes Empfinden ist. Dies zeigt sich auch an der international gültigen Definition: Schmerz ist demnach „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“²³ Hier wird der subjektive und kontextbezogene Zusammenhang deutlich.

²¹ <https://ada.com/de/>

²² <https://www.bbvaopenmind.com/en/technology/artificial-intelligence/ai-systems-dealing-with-human-emotions/>

²³ <https://www.dgss.org/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/was-ist-schmerz/>

Train the Algorithm!

Eine besondere Bedeutung bei der Entwicklung und dem Optimieren von Algorithmen kommt longitudinalen Datensätzen zu. Stellen Sie sich vor, Sie entwickeln einen prädiktiven Algorithmus auf den Jahresdaten des Jahres 2010 einer Uniklinik: Wie wahrscheinlich ist es, dass ein Patient X eine bestimmte Erkrankung bekommt? Welche Interventionen führen zu welchem Outcome? Wenn Sie, basierend auf diesem Jahresdatensatz, Ihre Vorhersagewahrscheinlichkeit für die nächsten 5 Jahre testen wollten, könnten Sie dies tun – und mit echten (!) Daten aus den Jahren 2010-2015 vergleichen. Das heißt, Sie können ex post erkennen, wie gut Ihre Prädiktoren sind²⁴ und Sie „in silico“, also mithilfe von Computern und Daten, weiterentwickeln. Reine Zukunft? Ja und Nein. Zum einen gibt es bereits Metastudien, die sich mit prädiktiven Modellen (zum Beispiel für die Erkennung von Diabetes) beschäftigen und diese Algorithmen gegeneinander „benchmarken“:²⁵ Das Autorenteam weist jedoch zurecht darauf hin, dass häufig (gute) Studien fehlen, die den „impact“ der Algorithmen belegen – und dies können nur bessere „patient outcomes“ sein.

Algorithmen und Deep learning als Blackbox in der Medizin?

Mit selbstlernenden Algorithmen entstünde eine Situation, in der das, was und wie der Computer Diagnosen berechnet, gar nicht mehr nachzuvollziehen sein wird. Die Behauptung, dass es völlig unmöglich sei, ist nicht korrekt. Im Sommer 2017 berichteten Wissenschaftler der Universität Nottingham über ein Projekt, bei dem sie vier unterschiedliche Deep-Learning-Algorithmen im Bereich kardiovaskuläre Risikoprädiktion untersucht haben. Alle vier waren besser als das von den US-Fachgesellschaften ACC und AHA empfohlene klinische Prädiktionsmodell. „Interessant wird die Arbeit, weil es gelang, entscheidungsrelevante Faktoren teilweise zu analysieren. Schwere psychische Erkrankungen und die orale Steroidtherapie waren, durchaus überraschend, Teil der „Top-Ten-Liste“ jener Risikofaktoren, die die KI-Systeme am höchsten gewichteten. Diabetes dagegen, ein traditioneller Risikofaktor, spielte für die Vorhersagen der KI-Systeme kaum eine Rolle.“²⁶ Das bedeutet, das durch Algorithmen Zusammenhänge und Abhängigkeiten besser, vielleicht sogar „neu“ verstanden werden können.

²⁴ Der Mediziner spricht hier über Sensitivität und Spezifität, der Data Scientist über Precision und Recall

²⁵ J Diabetes Sci Technol. 2015 Oct 14;10(1):27-34. doi: 10.1177/1932296815611680. Toward Big Data Analytics: Review of Predictive Models in Management of Diabetes and Its Complications.

²⁶ <https://e-health-com.de/thema-der-woche/kuenstliche-intelligenz-kann-software-aerztliche-kunst/e8e3e366a0c1d5c9a74252170fe3d033/>

Dennoch bleibt die offene Frage, inwieweit wir – auch aus haftungsrechtlicher und ethischer Sicht – den verschiedenen Schichten neuronaler Netzwerke werden „vertrauen“ können.

Risk illiterate – Statistik ist (leider) nicht sexy

Um diese Chancen auch wirklich zu nutzen, brauchen wir allerdings Ärzte und Patienten, die Statistik besser verstehen als heute.²⁷ Der Direktor emeritus des Harding Zentrums für Risikokompetenz, Gerd Gigerenzer, hat in vielen Studien, Publikationen und Vorträgen darauf hingewiesen, wie erschreckend schlecht das statistische Verständnis praktisch von allen Beteiligten im Gesundheitssystem ist. Doch wer absolutes Risiko nicht von relativem Risiko unterscheiden mag und unter Signifikanz alles versteht, was irgendwie zusammenhängt – der sollte die Finger von Algorithmen lassen.²⁸

Die Chancen und Grenzen der digitalen Datendiagnostik...

Algorithmen und Datenmodelle werden zukünftig immer besser, da sie an Echt-daten im Verlauf entwickelt und optimiert werden können. Schon heute lassen sich eine Reihe von Erkrankungen digital „vorhersehen“, wie etwa Diabetes oder neurologische Erkrankungen. Auch onkologische Diagnosen können dadurch voraussichtlich präziser und früher gestellt werden.

Der Einsatz von Data-Algorithmen eröffnet Anbietern aus ganz unterschiedlichen Bereichen – ob pharmazeutische Industrie, Medizintechnik, Softwareunternehmen oder aus anderen Industriesegmenten – damit neue Möglichkeiten gezielter Einflussnahme auf das Denken, Fühlen und Handeln der Nutzer solcher Dienste, mit möglicherweise negativen Konsequenzen: *„Das Spektrum reicht von offenem Nudging, mit dem gesundheitsförderliches Verhalten subtil angeregt werden soll, bis hin zu verdeckten, und vor allem fremdnützigen, manipulierenden Interventionen. Letztere sind ethisch zumindest besonders rechtfertigungsbedürftig. Denn sie entziehen sich der kognitiven Kontrolle durch den Betroffenen, umgehen damit seine Möglichkeiten zur Beherrschung der Bedingungen seines Handelns – und untergraben so seine Selbstbestimmtheit.“*²⁹

²⁷ <https://mitpress.mit.edu/books/better-doctors-better-patients-better-decisions>

²⁸ <https://www.coursera.org/learn/algorithms-part1> – sehr zu empfehlender Kurs über Algorithmen der Princeton Universität – kostenlos!

²⁹ <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahme-big-data-und-gesundheit.pdf>

...und die heute bereits absehbaren Chancen zur digitalen Therapieunterstützung...

Disease Interception wird aufgefasst als ein integriertes Behandlungskonzept, das Krankheiten früher – möglichst noch vor dem Auftreten von klinischen Symptomen – erkennen und die Betroffenen einer ursächlich wirksamen (medikamentösen) Therapie zuführen kann. Die Behandlung erfolgt also bereits vor oder im Zuge einer auftretenden Erkrankung, wie z. B. der Alzheimer-Erkrankung.

Die sich entwickelnden Konzepte digitaler Datendiagnostik können solche neuen Behandlungskonzepte potenziell unterstützen, oder ggf. sogar erst ermöglichen:

- ▶ Computergestützte Analyse von Sprache als „neue“ Klasse von Biomarkern könnte so eine eigenständige Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung oder depressiver Episoden ermöglichen.
- ▶ Andererseits könnten digitale Daten über den Lebensstil der Menschen aus anderen Quellen (die von Patienten selbst erhoben werden, oder auch Leistungsdaten der Kostenträger oder Krankenhäuser) möglicherweise sinnvolle Hinweise geben, welchen potentiell Betroffenen eine frühe Biomarker-Diagnostik im Sinne von Disease Interception angeboten werden sollte.

Aus Sicht der Behandlung von Krankheiten können digitale Lösungen bereits heute eine bedeutsame unterstützende Rolle in der Bewältigung und Behandlung von Krankheiten einnehmen. Beispielsweise sind Apps und computer-basierte Betreuungsprogramme ein fester Bestandteil in den etablierten Behandlungskonzepten privater Unternehmen für Disease Management Programme, etwa für Diabetes, Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Weiterführend könnten digitale Lösungen eine multimodale Ergänzung auch zu Disease Interception-Behandlungskonzepten werden, die über Aspekte des reinen Monitorings und der Überwachung der Patienten-Compliance hinausgehen: Ein naheliegendes Beispiel könnte eine computer- oder smartphone-basierte Therapieunterstützung von Alzheimer-Patienten in frühen Erkrankungsstadien darstellen, die über gezieltes und regelmäßiges Training auf Basis validierter und regulatorisch geprüfter Software-basierter Therapieprogramme ihre kognitive Funktionen länger erhalten könnten: Damit würden digitale Verfahren zu „Partnern“ von Medikamenten in der Behandlung von Patienten im Kontext von Disease Interception.

...und die zukünftigen Chancen der digitalen Therapie?

Im Jahr 2015 tauchte der Begriff „digital therapeutics“ das erste Mal in der renommierten wissenschaftlichen Zeitschrift *Journal of Medical Internet Research* auf: „Digital Therapeutics sind evidenzbasierte Online-Verhaltenstherapien, die den Zugang zum und die Effektivität im Gesundheitssystem verbessern können“, hieß es dort, vom Autor übersetzt. Doch manche „digital therapeutics“ wollen weit darüber hinausgehen. Sie sehen sich gar nicht so sehr als „Therapeutika“ – und damit als Teil eines umfassenderen Behandlungsansatzes, sondern als selbstständige und vollständige Therapie.

Stehen Digital Therapeutics (DTX) also auf derselben Stufe wie Medikamente? So sehen es mittlerweile einige Strategen aus der Pharmaindustrie: „Digital therapeutics, like pills, are just another kind of treatment.“³⁰ Damit sehen sie DTX nicht nur als digitale Unterstützung beim Medikationsprozess, was häufig auch „beyond the pill“ genannt wird, sondern sie prognostizieren eine neue Produktklasse. Das mag für den einen oder anderen nur wie aufgeblähte digitale Versprechungen und Zukunftsmusik klingen. Dabei sind DTX schon jetzt evidenzbasiert wirksam bei recht spezifischen Indikationen. Offen ist, ob Ärzte und Ärztinnen zukünftig Patienten und Patientinnen zum „Kollegen Computer“ nach Hause schicken oder ob der einzelne Patient diesen Weg einfach selbst findet.

Ein Beispiel ist die internetbasierte kognitive Verhaltenstherapie: Bereits Anfang der neunziger Jahre wurden erste Versuche unternommen, und vor rund 15 Jahren eine der ersten randomisiert-kontrollierten Studien in der Zeitschrift *Journal of Medical Internet Research* publiziert. Als dann schnell weitere Arbeiten folgten, erschienen die ersten Metaanalysen unter anderem in „JAMA“ und „Der Nervenarzt“. Die meisten Studien fanden beispielsweise in Bezug auf die Behandlung einer Depression einen moderaten Erfolg der Therapie – und eine weitgehende Gleichwertigkeit mit der herkömmlichen Psychotherapie in Anwesenheit eines Therapeuten. Das mag für den einen oder anderen Psychologen überraschend oder sogar schwer akzeptierbar sein. Aber bei Wartezeiten in Ballungszentren von über sechs Monaten auf einen „physischen“ Therapieplatz ist es vielleicht doch schon bald eine echte Alternative.

Aber warum werden diese digitalen „Mittelchen“ denn dann – obwohl die Evidenzlage teilweise recht gut ist – noch nicht so häufig eingesetzt? Hier gibt es eine Vielzahl von Gründen: Erstens lassen sich DTX auf den ersten Blick nur schwer

³⁰ [https://www.mobihealthnews.com/content/novartis-vp-digital-therapeutics-pills-are-just-another-kind-treatment:](https://www.mobihealthnews.com/content/novartis-vp-digital-therapeutics-pills-are-just-another-kind-treatment)

von den Hunderttausenden von Wellness- und Fitness-Apps unterscheiden. Und leider existiert eine Menge digitaler Quacksalberei in den App-Stores dieser Welt, die mit leeren Versprechungen (gewollt oder ungewollt) daherkommen und sich von echter evidenzbasierter Software auf dem digitalen Marktplatz nur schwer differenzieren.

DTX finden auch zurzeit noch keinen leichten Zugang in das (deutsche) Gesundheitssystem. Zum einen lassen sie sich in der Regel nicht einfach in die Regulatorik des deutschen Medizinproduktegesetzes oder des europäischen Medizinprodukterechts einbinden. Einer der Gründe ist, dass die Agilität der Softwareentwicklung schwer mit der gewünschten „Stabilität“ klassischer Medizinprodukte in Einklang zu bringen ist. Zum anderen sind die Erstattungsmöglichkeiten im deutschen Markt teilweise noch recht begrenzt. Ein Selbstzahlermarkt ist nur gering ausgeprägt, sodass ein reines Endkundenmarketing nicht funktioniert. Für viele Krankenkassen sind diese Bereiche (noch) eher Marketinginstrumente, die gern auch mal mit einer sechs- bis zwölfmonatigen Exklusivität eines Selektivvertrags verbunden werden.

Und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)? Nun, er ist zwar mit entsprechendem Formblatt gemäß der Verfahrensordnung und der Gebührenordnung ansprechbar – im Leistungskatalog finden sich derzeit allerdings noch keine digitalen Therapien. Ob der G-BA methodisch, inhaltlich und personell gut dafür aufgestellt ist, wird die Zukunft zeigen. Zwar scheint man sich dort mit DTX zu beschäftigen – wie zuletzt auf einem Symposium des Netzwerks für Evidenzbasierte Medizin e. V. (EBM e. V.) in Wittenberg im September 2018 zu hören war. Aber in welchem Zeitraum hier klare Prozesse aufgestellt werden, ist zurzeit noch unklar. Methodisch gibt es zudem noch offene Fragen, welches Studiendesign und welche klinischen Endpunkte von wem und wie gemessen werden sollen. Wie sieht zum Beispiel eine valide doppelblinde Studie im digitalen Zeitalter aus? (Dafür gibt es im internationalen Kontext sehr gute Beispiele.) Und wer misst den Erfolg?

Treat the Patient, not the Data

Wenn kein Experte zugegen ist, werden möglicherweise gerade individuelle Patienteneinschätzungen (patient reported outcomes, PRO) an Bedeutung gewinnen. Auch hier ist in einigen Teilen ein Umdenken in der Medizin notwendig: PROs sind bei weitem mehr, als ein wenig subjektive persönliche Geschichte eines Patienten oder Patientin im Verhältnis zu „signifikanten“ Fakten oder Messwerten. „Treat the patient, not the monitor“ – hieß es schon früher. Heute werden

wir sagen müssen: „Treat the patient, not the data.“ Hierfür gibt es bereits gute Belege: Die stärkere Einbindung von Patienten in die Krebsbehandlung kann in der Krebstherapie die Überlebenszeiten verlängern, wie eine Studie im amerikanischen Ärzteblatt aus dem Jahr 2017³¹ zeigt.

Prinzipiell können DTX entweder bestehende Therapien ergänzen oder als eigenständige Therapien auftreten, die existierende Therapien ersetzen oder in Bereichen, in denen es noch keine Therapien gibt, als alleinige therapeutische Maßnahme eingesetzt werden können. Therapieergänzende DTX finden sich beispielhaft im Bereich Diabetes. Ein Pharmaunternehmen hat nicht zuletzt deswegen viele Millionen in die diabetische Vernetzungs-App „mySugr“ investiert, um an Echtdateien von Nutzern und Nutzerinnen zu kommen, die eine moderne Diabetestherapie weit umfassender verstehen als die traditionelle Diabetesversorgung.

Anders verhält es sich bei DTX, die explizit bestehende Therapieformen ersetzen wollen. Dass dies teilweise mit dem Widerstand derer verbunden ist, denen möglicherweise ein Stück vom Kuchen abgeschnitten werden wird, versteht sich von selbst. Zusätzlich zu diesen ökonomisch motivierten Widerständen stellen diese DTX das Selbstbild des unersetzbaren, einzigartig menschlichen Therapeuten in Frage. Es gibt in Deutschland zahlreiche Vorreiter dieser zweiten Variante digitaler Therapien.

Am Ende ist entscheidend, dass DTX die Akzeptanz der Patienten und Patientinnen beziehungsweise der Nutzer und Nutzerinnen hat, sowie idealerweise der „verschreibenden“ Ärzte und Ärztinnen. Dafür wird die digitale Kompetenz im Sinne einer digital health literacy sicherlich noch weiterwachsen müssen.

Gelingt dieser Bewusstseinswandel, dann ergeben sich für eine Vielzahl von Playern im (deutschen) Gesundheitssystem neue Chancen: Vielleicht gibt es in viel kürzerer Zeit, als wir uns vorzustellen vermögen, Online-Apotheken, in denen digitale Therapien angeboten werden? Möglicherweise verstehen Unternehmen der Pharmaindustrie und der Medizintechnik, dass hier ein ganz neues Marktsegment entsteht? Oder ein anderer „non traditional player“, also ein Anbieter, der zurzeit gar nicht primär Gesundheitsleistungen anbietet, findet neue Marktchancen – dies könnte etwa ein IT- oder Telekommunikationsunternehmen sein.

Digital Therapeutics werden sich durchsetzen, wenn sie evidenzbasierte Konzepte umsetzen und Vertriebswege finden, die dieser neuen Produktklasse angemessen

³¹ (JAMA 2017; doi: 10.1001/jama.2017.7156), <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/76156/Studie-Patient-reported-Outcome-verlaengert-Ueberlebenszeit-bei-metastasierten-Tumoren>

sind. DTX können mehr als „software as drug“ sein, wenn sie kommunikative, interaktive, kollaborative und informative Elemente einbauen und die Möglichkeiten agiler Produktentwicklung in Zusammenarbeit mit den entsprechenden Patienten und Patientinnen sowie den therapeutischen Experten nutzen. Hoffentlich nutzen zudem die etablierten Player und die Politik die Chance, und erkennen, dass DTX zur Modernisierung teilweise verkrusteter Strukturen und Prozesse eines Gesundheitssystems beitragen können.

Die Grenzen meiner Daten sind die Grenzen meiner Welt

In den nächsten Jahren sind weitere bedeutende Produkte und Erkenntnisse zu erwarten, die durch die Analyse von digitalen Daten entstehen. Daten haben damit auch weiterhin ein enorm hohes Potenzial.

Im Sinne einer integrierten ganzheitlichen Medizin müssen wir allerdings darauf achten, dass ein „Glauben“ an Daten nicht mit einem neuen vereinfachten, mechanistischen Weltbild einhergeht. „Medizin ist eine soziale Wissenschaft“ schrieb schon Rudolf Virchow. Den Datenschatz gilt es, mit Datenschutz und Patientenautonomie zusammenzudenken.

Treat the patient AND the data.

Disease Interception aus der Perspektive von Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie

Chancen und Herausforderungen der Disease Interception für demenzielle Erkrankungen aus Sicht der Versorgungsforschung

Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann

Prof. Dr. Ina Zwingmann

Aktuelle Daten des Welt-Alzheimer-Reports bestätigen, dass sich die Anzahl demenzieller Erkrankungen weiterhin erhöht und von ca. 46,8 Millionen in 2015 auf 131,5 Millionen Menschen mit Demenz (MmD) in 2050 steigen wird.¹ Speziell in Deutschland werden gegenwärtig ca. 75 Prozent der hier lebenden etwa 1,5 Millionen Menschen mit Demenz ambulant versorgt.² Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird sich die Anzahl der Älteren in Deutschland weiter erhöhen. Auch die relativ geringe Geburtenrate trägt dazu bei, dass der Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung steigt. Mit einem höheren Lebensalter nimmt zudem die (Multi)-Morbidität (insbesondere bei chronischen Krankheiten) sowie gleichzeitig die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen und Unterstützungsangeboten zu.³ Damit zeichnen sich schon jetzt die zunehmenden Auswirkungen des demographischen Wandels auf die Therapie und Versorgung von Menschen mit Demenz sowie die damit einhergehende ökonomische Relevanz für Erstattungssysteme aller Gesellschaften mehr als deutlich ab. Nach Erkenntnissen eines Teilprojekts der „AgeCoDe-Studie“ („German Study on Ageing, Cognition and Dementia“), die vom Kompetenznetz Degenerative Demenzen mit Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) durchgeführt wurde, liegen die durchschnittlichen Kosten von Demenz im leichten Krankheitsstadium bei etwa 15.000 Euro pro Jahr. Bei schwerer Demenz steigt der Betrag auf rund 42.000 Euro pro Jahr. Der Großteil davon muss bei fortschreitender Demenz für den steigenden Pflegebedarf aufgewendet werden – für ambulante und stationäre Pflegeleistungen sowie für die informelle Pflege (z. B. durch pflegende Angehörige), während die „oft diskutierten Ausgaben für Medikamente dagegen deutlich weniger als fünf Prozent der Kosten“ verursachen.⁴

Der visionäre Ansatz von Disease Interception versucht dieses Kernproblem zu lösen. Er geht zunächst davon aus, dass es möglich sein wird, eine frühzeitige Diagnose bei Betroffenen lange vor der klinischen Manifestation der Demenz zu stellen – insbesondere durch exakte objektive Messung von subtilen kognitiven Veränderungen, deutlich bevor diese vom Betroffenen selbst wahrgenommen werden können oder einen Krankheitswert entwickeln. Das Konzept geht aber

über dieses Ziel hinaus und versucht, anhand von spezifischen genetischen und/oder biochemischen Markern bereits den Prozess der Krankheitsentstehung und -entwicklung nachzuweisen. Die Diagnose früh im pathogenetischen Prozess, in der präklinischen, symptomfreien Phase, soll ein therapeutisches Zeitfenster („Interception window“) eröffnen, in dem eine ursächlich wirkende, medikamentöse Intervention möglich wird. Das Ziel: den Krankheitsprozess aufzuhalten, zu verzögern oder umzukehren. Dies führt zuallererst zu der Frage, wie sich – gesetzt den Fall, Disease Interception könnte Realität werden – die im ersten Teil des Beitrags beschriebene Ist-Versorgungsrealität ändern würde, wenn man Betroffene noch deutlich früher diagnostizieren und den Krankheitsprozess deutlicher als bisher verzögern oder sogar ganz aufhalten könnte. Darauf aufsetzend kann dann beschrieben werden, welches Potenzial einem Modell wie Disease Interception aus Sicht der Versorgungsforschung beigemessen werden kann, wobei sich dieser Teil zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund einer Vielzahl zu setzender Annahmen mit hoher Variabilität nur im Bereich einer vagen Prognose bewegen wird.

Versorgungsrealität von Menschen mit Demenz

Um sich dem Thema der Disease Interception zu nähern, ist es nötig, zuvor einen genaueren Blick auf die reale Versorgungssituation vor einer später einmal stattfindenden Einführung eines Disease Interception-Modells zu werfen. Auf dem Weg zu einer adäquaten Versorgung von Menschen mit Demenz bestehen bereits heute besondere Herausforderungen:³

- ▶ ein möglichst frühzeitiges Erkennen kognitiver Beeinträchtigungen und demenzieller Erkrankungen sowie die zeitnahe Einleitung einer leitliniengerechten **Diagnostik und Differentialdiagnostik**,
- ▶ eine adäquate medizinische, pflegerische, physio-, ergo- und logotherapeutische, psychosoziale, **medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Behandlung** der Demenz,
- ▶ die adäquate Behandlung der fast bei allen Betroffenen bestehenden Multimorbidität,
- ▶ die Integration der Betroffenen in eine stabile, individuelle, multimodale und multiprofessionelle Versorgung,
- ▶ die Unterstützung der (pflegenden) Angehörigen und ihre aktive Einbeziehung in die medizinische, therapeutische und soziale Versorgung.

Aktuell werden Menschen mit demenziellen Erkrankungen in der primärärztlichen Versorgung häufig erst spät oder gar nicht diagnostiziert.⁵ Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen, dass nur bei ca. 40 Prozent der PatientInnen in der Hausarztpraxis, bei denen Ergebnisse eines systematischen, standardisierten Tests den Verdacht auf eine fortgeschrittene kognitive Beeinträchtigung nahelegen, eine formelle Demenzdiagnose in der Patientenakte dokumentiert ist.⁵

Ergebnisse aus der Versorgungsforschung zeigen, dass eine **frühe Erkennung** sowie eine **frühe leitliniengerechte Versorgung** von Menschen mit Demenz zu einer Verzögerung des Krankheitsverlaufs und der Institutionalisierung sowie zu Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem führen können,^{6,7} was wesentliche Vorteile für die Patienten und die Kostenträger darstellt. Deshalb ist es heute als Unterversorgung anzusehen, wenn bisher nur wenige symptomatische Menschen mit Demenz eine frühzeitige Verdachtsdiagnose beim Hausarzt erhalten, die von einer Differentialdiagnostik bei einem Neurologen oder Psychiater abgesichert wird. Nach gestellter Diagnose steigt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass Menschen mit Demenz eine leitliniengerechte Versorgung mit Antidementiva sowie psychosoziale Interventionen erhalten.⁵

Demenzielle Erkrankungen erfordern eine enge Zusammenarbeit mit den Hausärzten

Die Grundüberlegungen des Disease Interception-Modells werden bereits ansatzweise sowohl in der aktuellen S-3 Leitlinie der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) und DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)⁸ sowie in der aktuellen Leitlinie der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)⁹ beschrieben. In beiden Leitlinien wird die frühe Erkennung (allerdings der Symptome, daher noch keine Disease Interception im Sinne der hier verwendeten Definition) und zeitnahe Versorgung von Menschen mit Demenz betont. Eine Schlüsselrolle, insbesondere bei der Initiierung einer frühen bedarfs- und leitliniengerechten Versorgung, liegt beim Hausarzt der Betroffenen. Der Hausarzt kennt die PatientInnen häufig über viele Jahre und kann daher Veränderungen der geistigen und funktionalen Fähigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten häufig am besten erkennen.¹⁰ Darüber hinaus ist der Hausarzt sehr oft der erste Ansprechpartner für die Betroffenen.¹⁰

Im Disease Interception-Modell wird dem Hausarzt ebenfalls eine entscheidende Rolle zukommen. Bedingt durch einen deutlich früheren Zeitpunkt der Diag-

nose bereits im präklinischen Stadium und der anschließenden medikamentösen Intervention im therapeutisch relevanten Zeitfenster beim noch symptomlosen Patienten über viele Jahre erweitert sich die Rolle des Hausarztes.

Ein systematisches Casefinding in der Hausarztpraxis erhöht die Diagnoserate von Menschen mit Demenz

Im Rahmen der vom Standort Rostock / Greifswald des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und dem Institut für Community Medicine der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführten hausarztbasierten, cluster-randomisierten kontrollierten Interventionsstudie DelpHi-MV (Demenz: lebensweltorientierte und personenzentrierte Hilfen in Mecklenburg-Vorpommern; Reg.-Nr.: NCT01401582) konnte erstmalig für Deutschland an einer größeren Anzahl von HausarztpatientInnen gezeigt werden, dass der systematische Einsatz eines Screeninginstruments in der Hausarztpraxis die Diagnoserate von Menschen mit Demenz erhöht – und die Hausärzte die Diagnostik als unterstützend wahrnehmen.¹¹ Dabei wurden in der DelpHi-MV-Studie drei Phasen in der Versorgung der in der Häuslichkeit lebenden Menschen mit Demenz und ihrer pflegenden Angehörigen durchgeführt:

1. Identifizieren von Menschen mit **sehr hohem Erkrankungsrisiko** (insbesondere Screening von bereits leichten kognitiven Beeinträchtigungen in der Hausarztpraxis),
2. Aufnahme in ein individuelles medizinisches Monitoring (insbesondere Bedarfsassessment und -monitoring durch speziell qualifiziertes Personal),
3. Initiierung einer **gezielten Intervention zum richtigen Zeitpunkt**, insbesondere drei Säulen der Intervention:
 - (I) Management der Behandlung und Versorgung,
 - (II) Medikationsmanagement und
 - (III) Angehörigenunterstützung.

Im Rahmen der Studie wurden in den Hausarztpraxen geeignete PatientInnen (Einschlusskriterium: Alter ab 70 Jahre, in der eigenen Häuslichkeit lebend) vom Praxispersonal mit dem DemTect auf kognitive Beeinträchtigungen gescreent.¹² PatientInnen, die das Einschlusskriterium (DemTect < 9) erfüllen, wurden von ihrem Hausarzt über die DelpHi-MV-Studie informiert und eingeladen, an der

Studie teilzunehmen.¹² Konnte der/die PatientIn einen pflegenden Angehörigen benennen, wurde dieser ebenfalls zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Insgesamt wurden n = 6.838 PatientInnen in 136 Hausarztpraxen im Zeitraum vom 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2014 gescreent. Es konnten n = 1.167 PatientInnen (17,1 %) identifiziert werden, die eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen (DemTect < 9).

Das Ergebnis

Vor dem Screening war **nur bei 40 %** der PatientInnen eine formale Demenzdiagnose in der Patientenakte dokumentiert. Nach dem Screening stieg die Diagnoserate **von 40 % auf 70 %** (Eichler et al., 2014).

Dabei erhielten die PatientInnen folgende Diagnosen:

- ▶ 53 % unspezifische Demenz (F03),
- ▶ 24 % Vaskuläre Demenz (F01),
- ▶ 19 % Morbus Alzheimer (F00/G30),
- ▶ 4 % andere neurodegenerative Erkrankung (G31) und
- ▶ 1 % Demenz bei Morbus Parkinson (F02.3).¹³

Eine detaillierte Auswertung der Patientendokumentationen beim Hausarzt zeigte, dass PatientInnen mit einer formal diagnostizierten Demenz im Vergleich zu PatientInnen mit gleichem DemTect-Ergebnis, aber ohne Diagnose:

- ▶ häufiger mit Antidementiva behandelt wurden (46 % vs. 18 %)
- ▶ sowie seltener potentiell inadäquate Medikamente (PIM) einnahmen (15 % vs. 22 %),
- ▶ häufiger in neurologischer und psychiatrischer Behandlung waren (47 % vs. 30 %) und
- ▶ seltener (9 % vs. 20 %) und kürzer (9,9 vs. 13,5 Tage) im Krankenhaus behandelt wurden.^{13, 14, 15}

Die Ergebnisse der DelpHi-MV-Studie zeigen insgesamt, dass PatientInnen mit einer formalen Demenzdiagnose häufiger eine bedarfs- und leitliniengerechte Versorgung erhalten als die PatientInnen, welche zwar ebenso positiv auf eine

Demenz gescreent wurden, bei denen aber keine formale Demenzdiagnose in der Hausarztakte dokumentiert war.¹³ Die Ergebnisse verdeutlichen, dass in der primärärztlichen Versorgung **demenzielle Erkrankungen häufig nicht diagnostiziert** werden. Der Anteil der Diagnosen zur Baseline der DelpHi-MV-Studie lag dabei im Bereich internationaler Vergleichsdaten.¹⁰

Die Ergebnisse der DelpHi-MV-Studie zeigen weiterhin, dass subjektive Gedächtnisbeschwerden sowohl eine niedrige Sensitivität als auch eine niedrige Spezifität für die korrekte Klassifikation von Screeningergebnissen besitzen.¹⁶ Die Frage nach subjektiven Gedächtnisproblemen war im primärärztlichen Setting nicht geeignet, um Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen zuverlässig zu identifizieren.¹⁶ Als Ursachen sind u. a. denkbar, dass subjektive Gedächtnisbeschwerden oft mit Depressivität oder Depression assoziiert sind, sowie dass kognitiv gesunde ältere Menschen häufig über Gedächtnisprobleme klagen, wohingegen sich Menschen mit Demenz ihrer Gedächtnisprobleme häufig nicht bewusst sind.¹⁶ Eine zuverlässige Identifikation von Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen in der Hausarztpraxis erfordert die Anwendung validierter Screeningtests wie des DemTect.¹⁰

Wenn der Hausarzt die Diagnose einer Demenz stellt, ist diese häufig nicht spezifisch. Der hohe Anteil an unspezifischen Demenzdiagnosen in der primärärztlichen Versorgung ist jedoch kritisch, da erst eine **fachärztliche Differenzialdiagnostik** die Ätiologie der Erkrankung eingrenzen kann und darauf basierend eine optimale Behandlung und Versorgung der Menschen mit Demenz ermöglicht. Die ätiologische Differenzialdiagnostik ist auch Voraussetzung für die **Identifikation und Therapie des Anteils reversibler Ursachen** der kognitiven Beeinträchtigungen, zu denen die bereits erwähnte Depression zählt, aber auch ein Vitamin-B12-Mangel oder nicht adäquat behandelte eingeschränkte Hör- und Sehfähigkeit.¹⁰

Chancen und Herausforderungen der Disease Interception für die Versorgung und zukünftige Forschungsbedarfe

Aus Sicht der Versorgungsforschung sollte in der betrachteten Ist-Versorgung von Menschen mit Demenz schon heute der frühen Erkennung eine leitliniengerechte Diagnostik folgen. Welche Auswirkungen würde es haben, wenn Betroffene noch deutlich früher als es heute möglich ist, diagnostiziert werden könnten? Zunächst wenige, solange es zur frühen Diagnose keine geeigneten therapeutischen Optionen gibt.

Was aber wäre, wenn es gelänge, eine Intervention im therapeutischen Fenster zu finden, die dann in der Lage ist, den Krankheitsprozess aufzuhalten, zu verzögern oder gar zu stoppen? Dann wären die Auswirkungen auf den Patienten als Individuum, aber auch auf der gesamtgesellschaftlichen Ebene mehr als deutlich. Experten gehen heute übereinstimmend davon aus, dass eine ursächliche Therapie nach Einsetzen der klinischen Symptomatik nicht mehr möglich ist. Die heute üblichen therapeutischen Interventionen setzen deshalb auf der Symptomebene an und können den Krankheitsverlauf selbst nicht mehr wesentlich beeinflussen.

Epidemiologen nennen diesen Effekt sekundäre Prävention, in der versucht wird, mit Interventionen gleich welcher Art, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Dies ist geübte Praxis bei vielen chronischen Krankheiten, beispielsweise beim Diabetes mellitus, bei dem das Vorliegen eines pathologischen Glucose-Toleranztests als präklinischer Krankheitszustand angesehen werden kann. Hier wird demnach eine bereits bestehende Krankheit behandelt, bevor die eigentliche klinisch manifeste Erkrankung mit damit einhergehenden Symptomen eingetreten ist. Analog zum Konzept der Disease Interception ist der orale Glukosetoleranztest, heute Standard der Diagnostik und erstattungsfähige Kassenleistung, ein Provokationstest, der die sich entwickelnde Erkrankung in einem frühen, noch symptomfreien Stadium erkennen kann.

Ein pathologischer Glucose-Toleranztest öffnet oft das „Window of Opportunity“, in dem therapeutisch effektiv gegen die diabetische Stoffwechsellage interveniert werden kann – und dadurch die Komplikationen des Diabetes mellitus verhindert und Spätfolgen verhütet werden.

Wenn dies auch für die Demenz gelingen sollte, würde Disease Interception nicht nur zu einer Verbesserung der Versorgung auf der Patienten-, Leistungserbringer- und Systemebene beitragen, sondern auch deutlichen Einfluss auf Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen nehmen.

Gehen wir einmal von drei Szenarien aus:

1. Es wird möglich sein, den Erkrankungsprozess über geeignete genmarkerbasierte und / oder biochemische Marker frühzeitig zu diagnostizieren.
2. Es wird möglich sein, mit einer noch zu findenden medikamentösen Intervention im therapeutisch relevanten Zeitfenster den Krankheitsprozess zu verzögern.
3. Es wird möglich sein, mit einer noch zu findenden medikamentösen Intervention den Krankheitsprozess zu stoppen.

Annahme 1: Frühzeitige Diagnostik des beginnenden Erkrankungsprozesses durch genetische und/ oder biochemische Marker

Da Disease Interception die frühzeitige Diagnostik noch im präklinischen Stadium und die ursächlich wirkende medikamentöse und nicht-medikamentöse Intervention im therapeutisch relevanten „Interception Window“ beinhaltet, wird dies zu einer möglichst frühzeitigen, gezielten Versorgung führen, was auf Patienten-, Leistungserbringer- und Systemebene die Qualität und die Wirtschaftlichkeit der Versorgung für demenzielle Erkrankungen verbessern wird.

Dadurch wird dieses Szenario einen entscheidenden Beitrag zur Optimierung patientenorientierter Endpunkte der Versorgung leisten, da insbesondere im Frühstadium (sekundär-)präventive, medikamentöse und therapeutische Ansätze bei demenziellen Erkrankungen besonders effektiv sind. Bei Patienten mit sehr hohem Erkrankungsrisiko für demenzielle Erkrankungen kann zudem die Aufnahme in ein medizinisches Monitoring initiiert werden. Ein besorgter Patient kann hinsichtlich wissenschaftlich evaluierter Möglichkeiten zum Selbstmonitoring beraten werden, bspw. mit der App des Magdeburger Start-up-Unternehmens neotiv.

Die mögliche Effektivität des Disease Interception-Konzeptes sollte insbesondere bei der Versorgung von in der Häuslichkeit lebenden Menschen mit Demenz hinsichtlich der Optimierung von Lebensqualität und assoziierter patientenorientierter Variablen (u. a. Aktivitäten des täglichen Lebens, neuropsychiatrische Symptome, psycho-sozialer Status) sowie einer Stabilisierung der häuslichen Situation (Verzögerung der Pflegebedürftigkeit und der Institutionalisierung, Prävention gesundheitlicher Probleme und Reduzierung der Belastung bei pflegenden Angehörigen) in pragmatischen RCT quantitativ untersucht werden.^{7, 8}

Bei der Entwicklung, Erprobung sowie Evaluation von Disease Interception sollten die Menschen mit Demenz und ihre pflegenden Angehörigen aktiv partizipieren, um ihre individuellen Bedarfe frühzeitig im Forschungsprozess zu kommunizieren. Das unmittelbare Umfeld muss ebenso einbezogen werden wie die Versorgungsrealität vor Ort, die zur Vermeidung von Verzerrungen der Ergebnisse sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Analyse möglichst umfassend und multidimensional zu beachten ist.⁴

Auf der Systemebene sollten insbesondere bei der frühzeitigen Identifizierung, dem medizinischen Monitoring von Risikopatienten sowie bei der Initiierung einer gezielten Versorgung für Menschen mit Demenz Fachärzte für Allgemein-

medizin sowie verschiedene weitere in den Behandlungs- und Versorgungsprozess eingebundene Leistungserbringer über die einzelnen Sektorengrenzen hinweg eingebunden werden. Bei der Entwicklung, Erprobung und Evaluation von Disease Interception ist die Integration in eine multiprofessionelle, sektorenübergreifende Versorgung für Menschen mit Demenz und deren pflegende Angehörige essenziell. Unnötige Leistungen, wie Doppel- und Fehluntersuchungen oder Leistungen, die den individuellen Bedarfen der PatientInnen nicht entsprechen, sollten vermieden werden. Zukünftige Forschung sollte insbesondere IT-gestützte Algorithmen und Systeme entwickeln, um die frühzeitige Erkennung von kognitiven Einschränkungen, ein rationales medizinisches Monitoring sowie eine systematische, multimodale, interprofessionelle und individuelle Versorgung zu unterstützen. Gleichzeitig sollen Doppel- und Fehluntersuchungen, nicht erforderliche oder fehlallokierte Leistungen minimiert werden.

Zu warnen ist jedoch vor einem zu unkritischen Einsatz von noch nicht ausreichend validierten Biomarkern. Bisher ist kein Biomarker bekannt, dessen Sensitivität und Spezifität ausreicht, um in der präklinischen Phase der Erkrankung eine belastbare Diagnose einer Demenz zu stellen. Die verfügbaren Biomarker weisen in unterschiedlicher Präzision auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer demenziellen Erkrankung hin – was gleichzeitig bedeutet, dass die Erkrankung bei vielen markerpositiven Patienten nie klinisch manifest werden wird.

Bei Surrogat-Biomarkern bestehen lediglich statistische Assoziationen mit einer Erkrankung. Ihr Nachweis bei einem symptomfreien Patienten indiziert eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür, dass bei diesem Patienten eine präklinische demenzielle Erkrankung vorliegt. Ein Beispiel ist der Genotyp ApoE-E4, der bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung ein bekannter Risikomarker ist. Träger des ApoE-E4 haben ein etwa zweifach erhöhtes Lebenszeitrisiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken. Das bedeutet gleichzeitig, dass die meisten Menschen mit diesem ApoE-Genotyp nie eine Demenz bekommen werden. Bisher sind genetische oder biochemische Marker deshalb heute noch als experimentell anzusehen – ihr Einsatz sollte im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Der positiv prädiktive Wert der heute bekannten genetischen und biochemischen Frühdiagnostik ist noch zu gering, um in der praktischen Versorgung klinisch relevant zu sein. Dennoch ist die Entwicklung und klinische Validierung von Biomarkern im Forschungskontext besonders wichtig, da nur diese eine präklinische Diagnostik ermöglichen – die aber essenzielle Voraussetzung für die Nutzung des therapeutischen Fensters ist.

Annahme 2: Verzögerung des Krankheitsprozesses

Auch in Abwesenheit kurativer Optionen ist es ein wichtiger Erfolg der Therapie, wenn die Manifestation der symptomatischen Demenz herausgezögert werden kann. Da die Demenz vornehmlich bei hochaltrigen Menschen auftritt, hätte die Verzögerung des Krankheitsprozesses um ein, zwei oder gar mehrere Jahre einen erheblichen positiven Effekt. Die Konsequenz für jeden einzelnen Betroffenen wäre der Lebensqualitätsgewinn für die gewonnene Zeit von ein, zwei oder auch mehreren Jahren, um die dann beispielsweise Demenz mit all ihren Folgen später auftritt. Entscheidend ist der Effekt auf die Gesamtpopulation. Auf Bevölkerungsebene macht ein Hinausschieben der klinischen Manifestation der Demenz einen großen Unterschied. Die Gesamtanzahl der Betroffenen würde durch konkurrierende Morbidität erheblich vermindert. Dies hätte auch ökonomische Auswirkungen.

Eine spätere Manifestation der Demenz wird aktuell in vielen Ländern beobachtet. Ursache ist die sogenannte Morbiditätskompression. Jahrzehntelang war umstritten, ob die stetig steigende Lebenserwartung zu einer Zunahme der Jahre mit Erkrankungen oder eher zu einer Verlängerung der gesunden Lebensjahre führen würde. Nach heutigen Erkenntnissen ist klar, dass die gewonnenen Jahre vorwiegend die gesunde Lebenszeit verlängern. Dies gilt insbesondere für die höheren sozialen Schichten, in denen die krankheitsfreien Jahre erheblich deutlicher zunehmen, während in den niedrigeren sozialen Schichten häufiger verlängerte Krankheitsphasen auftreten. Hieraus wird klar, dass eine zukünftige Disease Interception-Strategie sensitiv für soziale Unterschiede sein muss. Insbesondere wird darauf zu achten sein, dass alle Betroffenen den gleichen, niederschweligen Zugang sowohl zur präklinischen Diagnostik wie auch zu der dann folgenden spezifischen Therapie haben müssen.

Annahme 3: Aufhalten oder gar Umkehren des Krankheitsprozesses

Wenn eine effektive Therapie im therapeutischen Fenster den Krankheitsprozess der demenziellen Erkrankungen unterbrechen kann, hieße das, dass die klinisch manifeste Demenz verhindert werden könnte. Zwar wäre der pathogenetische Prozess bis zur Diagnose fortgeschritten, das Auftreten von Symptomen könnte aber durch eine therapeutische Intervention verhindert werden. Die Konsequenzen für die Versorgungssysteme, für die Menschen auf Einzelbetrachtungsebene und auf Populationsebene, wären naturgemäß weit höher als im Szenario der Verzögerung. Ein Aufhalten des Krankheitsprozesses führt dazu, dass ein Betroffener

zwar immer noch demenziell erkrankt sein wird, aber dies nicht mehr schicksalhaft in eine **klinisch-relevante Demenz** führt. Das Problem der demenziellen Erkrankungen in der Gesellschaft besteht aber weiter, weil alle betroffenen Menschen auf eine dauerhafte Medikation angewiesen sein werden. Hier wird dann die Adhärenz zur Medikation entscheidend, deren Nebenwirkungs- und Interaktionsspektrum, und nicht zuletzt die Bereitschaft der Gesellschaften, die dann lebenslange Behandlung vieler Betroffener wirtschaftlich zu tragen.

Käme es jedoch durch eine kurative Therapie in der präklinischen Erkrankungsphase zu einer Aufhebung des Krankheitsprozesses, wären die Auswirkungen auf Einzelne wie Gesellschaft maximal. Das wäre in etwa zu vergleichen mit einer dauerhaften Heilung von Hepatitis C, weil hier der Krankheitsprozess nicht nur verzögert oder aufgehalten wird, sondern der ursächliche Faktor, der Keim, eliminiert wird – zumindest bis zu einer möglichen Neuanstekung. Positiver Effekt wäre, dass nach der Aufhebung des Krankheitsprozesses keine Therapie mehr erforderlich wäre. Auch Nachfolgekosten entfallen bei einer Heilung der präklinischen Erkrankung.

Disease Interception für demenzielle Erkrankungen aus Sicht der Versorgungsforschung

Die Aufgabe der Versorgungsforschung ist es zu prüfen, inwieweit Innovationen gleich welcher Art in der realen Versorgungspraxis funktionieren oder nicht. Prioritäre Aufgabe ist die frühzeitige Diagnose (engl. Early Case Finding) in der realen Versorgungssituation, ob nun beim Haus- oder Facharzt oder im Krankenhaus. Eine Verbesserung der Versorgung würde durch eine Vorverlegung der Diagnose in die präklinische, also noch symptomfreie Phase erzielt. Dies erfordert entweder genetische oder biochemische Marker, die eine für die praktische Versorgung ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität besitzen.

Eine systematische Suche solcher Marker könnte in der ersten Phase im Fall-Kontroll-Design erfolgen. Hierbei würden bei Menschen mit Demenz eine Vielzahl von genetischen und biochemischen Eigenschaften erhoben (-omics-Ansätze) und mit den Eigenschaften geeigneter Kontrollpersonen ohne Demenz verglichen. Kandidaten für diagnostische Marker sind dann solche, deren Häufigkeit sich zwischen Erkrankten und Nicht-Erkrankten möglichst deutlich unterscheidet. Da die Marker für eine Verwendung in der präklinischen Phase geeignet sein sollen, müssen die Unterschiede bereits bestehen, wenn auch die späteren Fälle noch keine Symptome aufweisen. Daraus resultiert eine retrospektive Betrachtung

tung. Dieser Studienansatz setzt also voraus, dass auf eine Biodatenbank zurückgegriffen werden kann, in der möglichst viele Jahre zuvor geeignete biologische Proben von gesunden Menschen eingelagert wurden. Dabei ist eine ausreichend große Fallzahl erforderlich, damit einerseits genügend Menschen enthalten sind, die später eine manifeste Demenz entwickeln und andererseits eine entsprechend große geeignete Kontrollgruppe für das Matching gebildet werden kann. Dies wird in aller Regel ein Pooling von Proben aus mehreren Biobanken erfordern.

Die bisher existierenden Biobanken sind jedoch zum größten Teil nicht ausreichend kompatibel, was schon bei der Probengewinnung, -aufbereitung und dem -transport der Proben in der Präanalytik, also vor dem Einfrieren beginnt, und sich in unterschiedlichen Lagerbedingungen, Auslagerungsverfahren und dem Verschicken etc. fortsetzt. Standardisierung und Qualitätssicherung über möglichst viele Biobanken hinweg sind hier entscheidend. Da dies in der Vergangenheit vernachlässigt wurde, müssen gerade die größeren aktuellen Biobanken (z. B. German Biobank Alliance, NAKO Gesundheitsstudie, einige der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung) konsequenter an der Poolbarkeit ihrer Proben arbeiten, um valide Markerstudien unterstützen zu können.

In einer darauf folgenden prospektiven Phase muss dann untersucht werden, ob die Träger der entsprechenden Marker im Verlauf tatsächlich eine Demenz entwickeln. In Kohortenansätzen kann die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert eines Markers gemessen werden. Wenn ein Marker auf diese Weise validiert ist, kann er in klinischen Interventionsstudien als früher Endpunkt verwendet werden. Dies bedeutet, dass zum Nachweis, ob eine bestimmte Medikation wirklich zu einer Verzögerung, einem Aufhalten oder gar Aufheben des Krankheitsprozesses führt, nicht mehr bis zum Auftreten klinischer Symptome gewartet werden muss. Stattdessen wird das Auftreten des Markers als Misserfolg, das Nicht-Auftreten als Erfolg der therapeutischen Intervention gewertet.

Das Ganze muss dann in einer weiteren Studienphase um das pflegerische sowie versorgerische Umfeld ergänzt werden. Wenn der Nachweis erbracht ist, dass ein bestimmter Biomarker tatsächlich mit einer Demenzentstehung kausal assoziiert ist und diese sicher voraussagt, muss diese Erkenntnis in die praktische Versorgung übertragen werden. Hierzu gehört z. B., dass die Ärzte aller Sektoren über die Bedeutung eines neuen Markers in der präklinischen Diagnostik der Demenz informiert sind, die Patienten bereit sind, eine u. U. jahrzehntelange Therapie zu beginnen und die Betroffenen die Medikamente dauerhaft einnehmen. Gleichzeitig ist ein gerechter und umfassender Zugang aller Patienten zur neuen Diagnostik sicherzustellen.

Diese Entwicklungsschritte stellen erhebliche Herausforderungen sowohl für die Methodik zur Identifikation und Validierung der Marker als auch für eine effektive Translation der Forschungsergebnisse in die Versorgungspraxis dar. Für die langjährige Adhärenz zu einer Therapie bei symptomfreien Menschen ist die Verbesserung der Gesundheitskompetenz (Health Literacy) entscheidend. In der Disease Interception wird der Patient zu einem mündigen Behandler und Monitorer der eigenen Krankheit. Hier kommt zum Beispiel auch eine App wie die von neotiv ins Spiel, die durch die regelmäßige Nutzung zu einer besseren Selbstwahrnehmung führt, und ganz praktisch auch daran erinnert, zum Beispiel die Medikamente einzunehmen.

Literaturverzeichnis

- 1 Alzheimer's Disease International (2018). World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. London: Alzheimer's Disease International.
- 2 Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. www-genesis.destatis.de/genesis/online (abgerufen am 10.02.2019).
- 3 Thyrian, R., Dreier, A., Eichler, T. (2015). Herausforderung Demenz-Konzepte zur optimierten Versorgung und deren Umsetzung. In: P. Zängl (Hrsg.), Zukunft der Pflege (S. 213-214). Wiesbaden: Springer.
- 4 <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/demenz-und-ihre-kosten-pflege-erfolgt-zunehmend-in-der-familie-3092.php>
- 5 Eichler, T., Thyrian, J., Hertel, J., Köhler, L., Wucherer, D., Dreier, A., Michalowsky, B., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2014). Rates of Formal Diagnosis in People Screened Positive for Dementia in Primary Care: Results of the Delphi-Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42, 451-458.
- 6 Borson, S., Frank, L., Bayley, P.J., Boustani, M., Dean, M., Lin, P.J., McCarten, J.R., Morris, J.C., Salmon, D.P., Schmitt, F.A., Stefanacci, R.G., Mendiondo, M.S., Peschin, S., Hall, E.J., Fillit, H., Ashford, J.W. (2013). Improving dementia care: The role of screening and detection of cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 9, 151-159.
- 7 Boustani, M., Peterson, B., Hanson, L., Harris, R., Lohr, K.N. (2003). Screening for dementia in primary care: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 138, 927-937.
- 8 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). (2016). S3-Leitlinie „Demenzen“. URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/038013_LL_Demenzen_2016.pdf
- 9 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (2008). DEGAM-Leitlinie Nr 12: Demenz. URL: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-12_Langfassung_TJ_03_korr_01.pdf
- 10 Eichler, T., Thyrian, R., & Hoffmann, W. (2015). Diagnostik von Demenzen – Frühe, spezifische Diagnostik durch Hausärzte ist möglich und sinnvoll. *Deutsches Ärzteblatt*, 112(8), 332-333.

- 11 Thyrian, R., Eichler, T., Pooch, A., Albuerno, K., Dreier, A., Michalowsky, B., Wucherer, D., Hoffmann, W. (2016). Systematic, early identification of dementia and dementia care management are highly appreciated by general physicians in primary care – results within a cluster-randomized-controlled trial (DelpHi). *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 19(9), 183-190.
- 12 Thyrian, R., Fiss, T., Dreier, A., Bowing, G., Angelow, A., Lueke, S., Teipel, S., Flessa, S., Grabe, H.J., Freyberger, H.J., & Hoffmann, W. (2012). Life- and person-centred help in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany (DelpHi): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 13, 56.
- 13 Eichler, T., Thyrian, R., Hertel, J., Köhler, L., Wucherer, D., Dreier, A., Michalowsky, B., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2015). Rates of formal diagnosis of dementia in primary care: The effect of screening. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 1, 87-93.
- 14 Wucherer, D., Eichler, T., Kilimann, I., Hertel, J., Michalowsky, B., Thyrian, R., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2015). Antidementia Drug Treatment in People Screened Positive for Dementia in Primary Care. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44, 1015-1021.
- 15 Michalowsky, B., Eichler, T., Thyrian, J.R., Hertel, J., Wucherer, D., Hoffmann, W., & Flessa, S. (2016). Healthcare resource utilization and cost in dementia: are there differences between patients screened positive for dementia with and those without a formal diagnosis of dementia in primary care in Germany? *International Psychogeriatrics*, 28(3), 359-369.
- 16 Eichler, T., Thyrian, R., Hertel, J., Wucherer, D., Michalowsky, B., Reiner, K., Dreier, A., Kilimann, I., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2015). Subjective memory impairment: No suitable criteria for case-finding of dementia in primary care. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1, 179-186.

Betrachtung der Disease Interception aus gesundheits- ökonomischer Sicht

Prof. Dr. David Matusiewicz

Bei Disease Interception geht es darum, dass ein Mensch, der ein erhöhtes Risiko für insbesondere schwerwiegende Erkrankungen aufweist, in einem sehr frühen Stadium behandelt wird, so dass die Krankheit erst zeitlich verzögert eine akute Symptomatik zeigt oder diese möglicherweise sogar gänzlich verhindert werden kann. So findet Disease Interception im prä-klinischen Zeitfenster der jeweiligen Krankheit statt, d. h. bevor überhaupt erste Symptome bemerkt werden.

Die Anwendungsgebiete reichen beispielsweise von der Onkologie über die Immunologie sowie bis zu Neuroscience (bspw. der Alzheimer-Erkrankung). Der aktuelle wissenschaftliche Diskurs wird darüber geführt, wie Krankheiten wie beispielsweise Alzheimer frühzeitig – bspw. Vorstufen der Erkrankung – durch Biomarker erkannt werden können, so dass diagnostische Informationen im Stadium einer sehr frühen Symptomatik erfasst werden, um frühzeitig intervenieren zu können, mit dem Ziel den weiteren Verlauf der Krankheit zu verlangsamen bzw. zu stoppen (Messer et al., 2019). Neben klassischen Verfahren der in-vitro- und in-vivo-Diagnostik können zunehmend auch sogenannte digitale Biomarker auf Basis stärker IT-gestützter diagnostischer Verfahren, wie der Stimmerkennung, in die frühe Diagnostik von Erkrankungen integriert werden.

Bei Alzheimer wird also die Zielsetzung von Disease Interception in einer zeitlichen Verschiebung des Ausbruchs von Symptomen gesehen – nicht in der Verhinderung der Erkrankung. Hier besteht mittlerweile wissenschaftlicher Konsens, dass der Nachweis von zwei Proteinen mit der Erkrankung gleichgesetzt werden kann (auf Grundlage des NIA-AA Research Framework für die Umsetzung klinischer Studien – noch nicht für die medizinische Versorgung). Damit wäre – nach Überführung in den Versorgungskontext – die Krankheit zwar ausgebrochen, aber nicht symptombehafet (Jack et al., 2018).

In der Onkologie konzentriert sich die Forschung bspw. auf den Bereich der Hämatologie. Hier gibt es bereits Erkenntnisse, wie eine Erkrankung verzögert oder möglicherweise verhindert werden kann – etwa beim Smoldering Myelom, einer Vorform des Multiplen Myeloms. In dieser Indikation lassen sich frühe Hinweise auf eine Erkrankung unter Verwendung klassischer diagnostischer Bluttests herauslesen (Bug, 2018).

Bei erfolgreicher Anwendung von Disease Interception könnten so langfristig vor allem Behandlungskosten aber auch Folgekosten, wie insbesondere Pflegekosten, verhindert werden. Weiterhin kann in diesem Behandlungsparadigma die Lebensqualität der Betroffenen möglicherweise nachhaltig gesteigert werden (Eckmann, 2018).

Aus gesundheitsökonomischer Sicht knüpft die grundsätzliche Frage der Erstattungsfähigkeit von Disease Interception im deutschen System der gesetzlichen Krankenversicherung eng an den Krankheitsbegriff einer „akuten Erkrankung“ an. Künftig werden Forschungsansätze deshalb insgesamt noch mehr darauf ausgerichtet sein, dass Prädiktoren und Frühstadien einer Erkrankung erkannt werden.

Durch Disease Interception entstehen so auch neue Abgrenzungsschwierigkeiten zu bestehenden Begriffen und Ansätzen, beispielsweise zum Begriff der Primärprävention. Auch die Unterschiede zu Begriffen wie der personalisierten Medizin und Präzisionsmedizin sind herauszuarbeiten.

Prognose und Intervention statt Diagnose und Behandlung

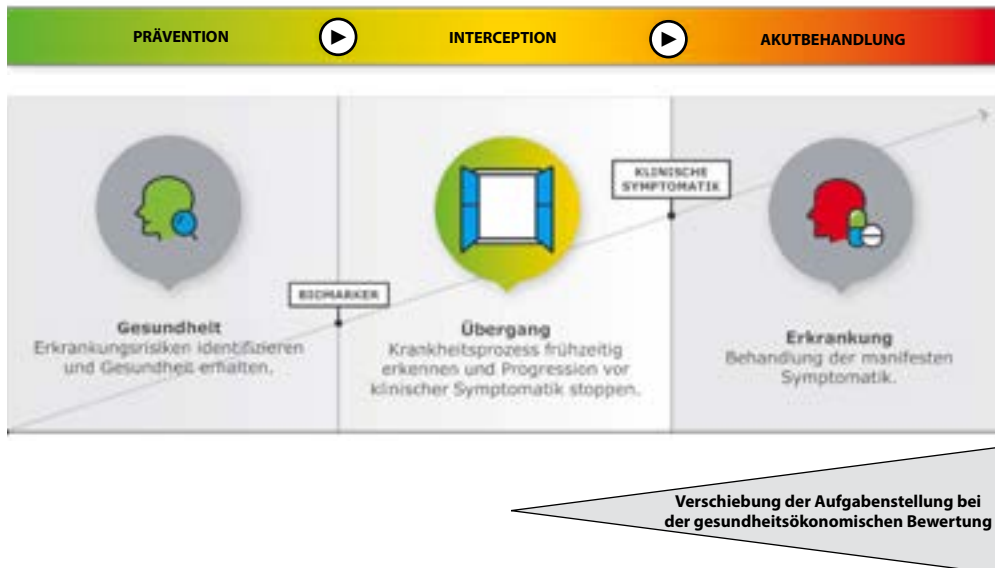


Abb. 1: Übersicht zu der Rolle der Gesundheitsökonomie im Kontext von Disease Interception

Zudem ist heute noch weitestgehend unklar, wie Präzisionsmedizin im Allgemeinen und Disease Interception im Besonderen aus Sicht der Gesundheitsökonomie betrachtet werden, ob der Methodenkoffer der Gesundheitsökonomie auch hierfür sinnvoll genutzt werden kann oder eher erweitert werden muss. Aus heutiger Sicht ist beispielsweise fraglich, ob die bisher etablierte Struktur gesundheitsökonomischer Studienarten für die Bewertung von Disease Interception geeignet ist. So sind die Kosten von Disease Interception dem in klinischen Studien erhobenen Nutzen gegenüberzustellen. Darauf aufbauend kann dann auch über neue Modelle der Preisbildung und Vergütung derartiger neuer Behandlungskonzepte nachgedacht werden.

Zur Veranschaulichung dient die Abbildung 1. In der Darstellung wird deutlich, dass die Patienten im Interception Window noch asymptomatisch sind und sich die Bewertung ihrer Behandlungsbedürftigkeit nach der Einschätzung der Ausprägung der relevanten Biomarker richtet. Diese richtet sich nach der jeweils gültigen Definition der klinischen Forschung für das Erkrankungsbild, wie an den beiden genannten Anwendungsbeispielen deutlich wird:

- ▶ Für die Alzheimer-Erkrankung ist die Behandlungsbedürftigkeit aus medizinischer Sicht bei Nachweis der beiden charakteristischen Proteine gegeben.
- ▶ Für das Beispiel des Smoldering Myeloms ist mit seinem Nachweis – nach aktuellem Konsens klinischer Forschung – noch unklar, ob die Betroffenen bereits gesichert als erkrankt bezeichnet werden können.

Im zweiten Fall ist somit weitere medizinische Forschung notwendig, sodass aus Sicht der Gesundheitsökonomie noch keine Entscheidung über Erstattungsfähigkeit und -höhe für das jeweils betrachtete Gesundheitssystem getroffen werden muss.

Im vorliegenden Beitrag wird diskutiert, welche Implikationen Disease Interception aus gesundheitsökonomischer Sicht hat. Darüber hinaus wird skizziert, welche grundsätzlichen Anforderungen und Herausforderungen sich an eine gesundheitsökonomische Modellierung von Disease Interception-Behandlungskonzepten ergeben. Dazu werden Parameter wie die Informationswertanalyse diskutiert, die eine neue komplementäre Option darstellt, um eine Kosten-Nutzen-Rechnung für Disease Interception unter ökonomischen Gesichtspunkten zu ermöglichen.

1. Studienarten und Optionen ihrer Erweiterung für die gesundheitsökonomische Betrachtung von Disease Interception

Für die gesundheitsökonomische Evaluation von medizinischen Leistungen steht ein etabliertes Methodenspektrum zur Verfügung:

Bei Studien ohne vergleichenden Charakter werden weder (medizinische) Ergebnisse noch Alternativen von Gesundheitstechnologien miteinander verglichen:

- ▶ *Kosten-Analyse*: Das ist die simpelste Studienform der gesundheitsökonomischen Evaluation, da ausschließlich die reinen Behandlungskosten betrachtet werden. Kurz: Kosten der Behandlung A betragen x Euro.
- ▶ *Krankheitskostenstudie*: Dies ist eine Art Erweiterung der Kosten-Analyse, da eine Berechnung aller mit einer Erkrankung verbundenen Kosten erfolgt. Neben den direkten Kosten, wie beispielsweise den Behandlungskosten, werden auch indirekte Kosten wie die Minderung der Arbeitskraft aus volkswirtschaftlicher Sicht betrachtet.

Bei Studien mit vergleichendem Charakter erfolgt eine Gegenüberstellung der Wirkung der Gesundheitstechnologien mit den jeweiligen Kosten:

- ▶ *Kosten-Kosten-Analyse bzw. Kosten-Minimierungs-Analyse*: Vergleich der Kosten mehrerer Behandlungen im gleichen Kontext, die das gleiche Ergebnis erzielen, um die kostengünstigste Alternative zu finden.
- ▶ *Kosten-Effektivitäts-Analyse*: Vergleich verschiedener Behandlungen durch Betrachtung des Verhältnisses zwischen erzielttem Ergebnis (Verbesserung bestimmter medizinischer und epidemiologischer Werte) und dafür eingesetzter finanzieller Mittel.
- ▶ *Kosten-Nutzwert-Analyse*: Vergleich verschiedener Behandlungen durch Betrachtung des Verhältnisses zwischen dem jeweils erzielten Nutzwert für die Gesellschaft (beispielsweise gemessen durch Nutzwerte bestehend aus Lebensdauer und Lebensqualität) und der dafür eingesetzten finanziellen Mittel.
- ▶ *Kosten-Nutzen-Analyse*: Sowohl sämtliche Kosten als auch sämtliche Nutzen von Behandlungen werden in Geldeinheiten ausgedrückt, um Kosten-Nutzen-Relationen zu bilden und im Anschluss den Nettonutzen verschiedener Behandlungen vergleichen zu können oder zu klären, ob durch eine Behandlung ein Wohlfahrtsgewinn erzielt wurde.

Eine Voraussetzung für Disease Interception ist, dass ausreichend Informationen über eine bestimmte Erkrankung vorliegen, um das Risiko ihrer klinischen Manifestation und damit die Behandlungsbedürftigkeit auf Basis von Biomarkern abschätzen zu können. Als Biomarker werden messbare Parameter biologischer Prozesse bezeichnet, die eine diagnostische oder prognostische Aussagekraft haben und daher als Indikatoren z. B. für Krankheiten betrachtet werden können. Dabei ist an der Stelle festzuhalten, dass der Nutzen von Biomarkern in der Medizin durchaus unterschiedlich ausgelegt wird (Strimbu und Tavel, 2010).

Neben physiologischen Unterschieden sollten in Erweiterung der oben genannten gesundheitsökonomischen Studienarten bei der Betrachtung von Disease Interception aber auch individuelle Präferenzen der Beteiligten in die gesundheitsökonomische Evaluation einbezogen werden. So ergeben sich je nach Blickwinkel unterschiedliche methodische Herausforderungen:

- Sogenannte **Informationswertanalysen** können wichtige Hinweise über den potenziellen Nutzen von individualisierten Medizin- bzw. Disease Interception-Interventionen geben. Dies erfolgt dadurch, dass versucht wird, den Nutzen für die generierten Informationen über den Gesundheitszustand einer sich noch asymptomatisch ausprägenden Erkrankung, für die es ursächlich wirksame Behandlungsoptionen gibt, zu berechnen. Dies erfolgt über mathematische Modelle – ein Ansatz, der sich als allgemeine Definition auf die Beschreibung des Wertes diagnostischer Information in einem Behandlungskonzept im Sinne der Disease Interception übertragen lässt. Bei der Informationswertanalyse geht es also darum zu ermitteln, was ein Entscheidungsträger (das kann das Individuum, das Gesundheitssystem, die Krankenkasse oder ein Leistungserbringer (siehe Abschnitt Perspektive)) bereit ist, für die spezifische diagnostische Information zu bezahlen, die durch Disease Interception generiert wird und die für ihn einen Nutzen stiftet. Darauf aufbauend würde eine Entscheidung über eine bestimmte Intervention (Medikation als Therapieoption) in Abhängigkeit vom mittelbaren Gesundheitszustand erfolgen. Wäre der Gesundheitszustand exakt, also ohne Unsicherheit bekannt, könnte man den Wert der „perfekten Information“ berechnen, d. h. den Betrag, den jemand bereit ist, für das Wissen um seinen Gesundheitszustand zu bezahlen, bevor die Intervention stattfindet. Diese Zahlungsbereitschaft wird im Kontext von Disease Interception wesentlich durch die Prämisse beeinflusst, dass das Behandlungskonzept auch immer mit einer ursächlich wirksamen Therapieoption verbunden ist (Rogowski, 2012).

- ▶ Das Konzept des **Expected Value of Individualized Care (EVIC)** stellt einen der oben beschriebenen Informationswertanalyse ähnlichen Ansatz dar, um den potenziellen Wert des Einbezugs individueller Präferenzen zu beziffern. Dieses Konzept erlaubt es, den sogenannten Erwartungswert einer individualisierten Behandlung gesundheitsökonomisch abzubilden. Durch eine sogenannte Parametervariation im Modell werden variierende Präferenzen bezüglich zu erwartender Gesundheitszustände betrachtet, um so patientenindividuelle Entscheidungen abzubilden. Dadurch kann der Erwartungswert einer „paternalistischen Versorgung“ im Sinne der Entscheidungsfindung eines Gesundheitssystems, die dem durchschnittlichen Erwartungsnutzen entspricht, demjenigen Erwartungswert einer Versorgung gegenübergestellt werden, in dem klinische Entscheidungen stärker an den Patientenpräferenzen orientiert werden. In monetarisierter Form kann dieser Erwartungsnutzen dann den Kosten, z. B. diagnostischen Entscheidungshilfen zur Berücksichtigung individueller Präferenzen in der Behandlungspraxis, gegenübergestellt werden. Der EVIC ist somit ein Instrument, um einzelne Maßnahmen zur Informationsgewinnung, wie z. B. die Bestimmung von Biomarkern, gesundheitsökonomisch zu priorisieren (Rogowski, 2012).
- ▶ Darüber hinaus werden in diesem Zusammenhang **Welfarismus** und **Extra-Welfarismus** als Ansätze genannt, mit denen der Nutzen Biomarker-basierter Informationen im Sinne von „Empowerment“ (das Anbieten von Ressourcen für den Einzelnen) in die gesundheitsökonomischen Evaluationen einbezogen werden kann. Der Extra-Welfarismus unterstützt in der gesundheitsökonomischen Bewertung die Konzentration auf eine Maximierung von Lebensdauer und Lebensqualität, ähnlich des QALY-Ansatzes: Dabei können neben medizinischen Leistungen auch nicht-dingliche Einflussfaktoren auf Gesundheit berücksichtigt werden. Dazu gehören z. B. Entscheidungsfreiheit, Glücksempfinden, physische Mobilität und Schmerzfreiheit. Dieser Ansatz erscheint grundsätzlich interessant, um z. B. den Nutzen Biomarker-basierter Information, im Sinne einer Bestärkung von Patienten zur Einwilligung in ein Therapiekonzept nach Disease Interception, in die gesundheitsökonomischen Evaluationen einbeziehen zu können (Sickinger, Payne und Rogowski, 2013).

Durch Disease Interception wären künftig bessere diagnostische „Proxies“ (Biomarker, Genmarker) vorhanden, die jedoch den Gesundheitszustand nur mit Unsicherheit voraussagen können, weshalb ein Wert der „imperfekten Information“ berechnet werden müsste.

Es geht also zusammenfassend um den zusätzlichen Nutzen der diagnostischen Information im Vergleich zu den Kosten, die durch ihre Erhebung verursacht

werden. Auch wenn die Effekte, die durch Disease Interception entstehen, heute noch nicht genau zu quantifizieren sind, so stellt sich die Frage, welche gesundheitlichen Outcomes erzeugt werden müssten, damit ein Akteur bereit ist, eine Intervention im Sinne der Disease Interception durchzuführen bzw. anzunehmen (Rogowski et al., 2012). Darauf aufbauend könnten diese Informationen als Nutzendimension in das Modell einer Kosten-Nutzen-Analyse (siehe Abschnitt 2 oben) mit eingerechnet werden.

Dieser Gedanke erscheint gerade aus Sicht einer Preisuntergrenze (PU) interessant, da es in einem so forschungsintensiven Feld, wie bei der Forschung und Entwicklung zu Disease Interception, ebenso darum geht, frühzeitig zu antizipieren, welches Outcome eine Substanz potentiell für Patienten zu erzeugen vermag: Damit ist die Schwelle des Nutzwerts gemeint, ab dem es für Patienten wirklich bedeutsam wird, dieser Behandlungsoption zuzustimmen.

Eine Präferenzmessung im Gesundheitswesen kann etwa auf Grundlage von **Discrete-Choice-Experimenten** erfolgen. Bei dieser Modellierung geht es um die Analyse von Präferenzstrukturen, um auf Basis von diskreten Wahlentscheidungen von Befragten Informationen über die Akzeptanz und die Nachfrage von Gesundheitsprodukten oder -dienstleistungen zu erhalten. Dieses Verfahren kann sowohl für die Betrachtung von Konsumentenpräferenzen bei der Bewertung von Gesundheitszuständen (engl. health valuation), die Evaluation von Versorgungsprogrammen (engl. healthcare evaluation) oder die Bewertung von Gesundheitstechnologien (engl. health technology assessment) genutzt werden (Mühlbacher, Bethge, Tockhorn, 2013).

2. Ausgewählte Problemfelder der gesundheitsökonomischen Betrachtung von Disease Interception

In diesem Abschnitt erfolgt eine kurze Übersicht von Aspekten, die bei einer gesundheitsökonomischen Bewertung von Disease Interception berücksichtigt werden müssen, und die mit den etablierten Bewertungsmethoden nicht oder – nach heutigem Verständnis – nur unzureichend abgebildet werden können.

Perspektivenauswahl

Für eine gesundheitsökonomische Evaluation ist es notwendig, dass die Perspektive festgelegt wird, aus der Kosten und Nutzen heraus betrachtet werden. Hierzu zählen nach herrschender Meinung die Sicht der Gesellschaft, die Sicht des Versicherten bzw. Patienten, die Sicht der Krankenversicherung und die Sicht

des Leistungserbringers. Die Wahl der Perspektive hat einen entscheidenden Einfluss auf die Kosten und den Nutzen von Disease Interception: Denn dieselbe Maßnahme kann im Rahmen einer Evaluation aus Sicht des Leistungserbringers positiv, im Rahmen der Evaluation aus Sicht eines Patienten hingegen negativ bewertet werden.

Hier ist das „Recht des Betroffenen auf Nichtwissen“ erwähnenswert (zur aktuellen Diskussion siehe bspw. Duttge und Lenk, 2019). Der Nutzen aus Sicht des betroffenen Patienten ist gerade bei Disease Interception – da noch nicht einmal erste Symptome beobachtet werden – schwierig abzuschätzen.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die aktuelle IQWiG-Methodik vorsieht, lediglich die patientenrelevanten Endpunkte als maßgeblich für die Vergabe eines Zusatznutzens heranzuziehen. Damit ergibt sich im Hinblick auf die bestehenden Anforderungen des Nutznachweises die theoretische Implikation, dass ein Studiendesign für Disease Interception bspw. bei Alzheimer nach der IQWiG-Methodik einen sehr langen Zeitraum abdecken müsste: Zum einen hinsichtlich der Diagnostik im vorsymptomatischen Stadium, zum anderen bei der Disease Interception-Therapie im Sinne einer zeitlichen Verschiebung des Auftretens der Krankheitssymptomatik. Anschließend ist zusätzlich ein hinreichend langer Beobachtungszeitraum notwendig, der patientenrelevante kognitive Effekte zwischen Verum- und Vergleichsarm abbilden kann.

Hieraus könnte sich für das deutsche Gesundheitssystem die Notwendigkeit ergeben, die bestehenden Verfahren zur Nutzenbewertung für Behandlungskonzepte nach Disease Interception zu überdenken.

Methodische Herausforderungen und Validität von Prädiktoren

Es bedarf hier auch einer Diskussion rund um das Thema der Fehlervermeidung und -adjustierung. Wichtige Aspekte sind hierbei die Effekte von Verzerrungen (Bias), die aufgrund langer Beobachtungszeiträume gerade auch auf die Betrachtung der Disease Interception zutreffen, sowie dem für die Versorgungspraxis relevanten Aspekt „falsch positiver“ Ergebnisse. Wie valide prädiktiv einzelne Biomarker sind, kann derzeit noch nicht abschließend beantwortet werden, was die Nutzendimension schwierig zu prognostizieren macht.

Hierbei müssen zudem – wie auch in der klassischen Gesundheitsökonomie – Merkmale zur Kontrolle von Störgrößen in den Daten berücksichtigt werden (Gothe und Buchberger, 2014). Da das Forschungsfeld neu ist, sind hier zunächst neue Standards zu entwickeln, und es braucht ein „Experimentierfeld“ für gesundheitsökonomische Ansätze.

Identifizierung von Teilnehmern für eine Interventions- und Kontrollgruppe

Im Rahmen eines klinischen Studiendesigns muss bereits eine Identifikation von Studienteilnehmern anhand von geeigneten Ein- und Ausschlusskriterien stattfinden, die sich für die nachfolgende gesundheitsökonomische Bewertung, auch im Sinne der in Deutschland gelebten Versorgungspraxis, als tragfähig erweist. Dies ist von besonderer Bedeutung, da hier die Risikoprofile in die Studien einzuschließender „gesunder Studienteilnehmer“ unter großer Unsicherheit betrachtet werden müssen.

Unsicherheit kann sich an dem Beispiel der Alzheimer-Erkrankung u.a. aus der noch nicht vollständig verstandenen Pathogenese der Erkrankung ergeben. Denn neben den genannten Biomarkern sind bei der Definition der Einschlusskriterien weitere relevante Risikofaktoren für Demenz (z. B. Familienhistorie, genetische Disposition unterschiedlicher Signifikanz, evtl. Co-Morbidität, etc.) zu identifizieren, die ebenso bei der Auswahl der Studienteilnehmer zu erheben und zu berücksichtigen sind.

Abgrenzung des Zeitraums

Ein Problemfeld der gesundheitsökonomischen Betrachtung von Disease Interception ist die Abgrenzung des Zeithorizonts. Im Hinblick auf die Evaluation müssen methodische Anforderungen an die Modellierung sowohl des Vorbeobachtungs- als auch des Nachbeobachtungszeitraums gestellt werden. Die Genauigkeit der Abgrenzung hängt hierbei von der Spezifität der Intervention und von der Interventionsdauer ab (Biermann et al., 2014). Bei Disease Interception ist die Nachbeobachtung entsprechend lang und muss bei der Abgrenzung des Zeitraums mitberücksichtigt werden.

Dies wirft eine weitere Forschungsfrage auf und zwar die, welche Nachbeobachtungszeiträume bei Disease Interception sinnvoll erscheinen. Ebenso die Frage, inwiefern Einflüsse aus dem Alltagsleben in solchen Nachbeobachtungszeiträumen das Outcome der Disease Interception-Therapie beeinflussen. Zusätzlich gibt es ethische Fragestellungen, etwa die, wie lang anderen Patienten eine solche Therapie aufgrund langer Studiendauer vorenthalten werden darf.

Vollständiger Kostenbegriff

In vielen Diskussionen werden Präventionsleistungen im Vergleich zu vermiedenen Krankheitskosten als geringer eingestuft. Hierbei sind auch die Kosten (Aufwand/Kosten für das Individuum bei Änderung des Lebensstils oder der Informationsbeschaffung) zu berücksichtigen.

In Bezug auf Disease Interception bei Alzheimer stellt sich u. a. die Frage, inwiefern die Kosten für die Änderung des Lebensstils durch Prävention den Behandlungskosten für Disease Interception (ggf. plus Lebensstilveränderung) nach einer Frühdiagnostik für Alzheimer entsprechen.

Case Study: Diskussion rund um die Indikation Alzheimer-Demenz

Die Indikation Alzheimer-Demenz ist eine Erkrankung in einem hochkomplexen System (über 100 Milliarden Nervenzellen). Was die genaue Ursache der Erkrankung ist, ist noch nicht abschließend geklärt. In der Literatur sind Belege zu finden, dass bestimmte Eiweißablagerungen (Beta Amyloid, Tau Protein), die die Krankheit definieren, bereits 15 bis 20 Jahre vor Beginn der Erkrankung vorliegen (Villemagne et al., 2013).

Aus diesem Grund ist es ratsam, frühzeitig zu intervenieren, wenn der Patient als „kognitiv normal“ bzw. „mit leichten Symptomen“ eingestuft wird (Messner 2019). Hier kann Disease Interception einen Beitrag leisten, indem prognostische Biomarker genutzt werden können (Walsh, Drinkenburg und Ahnaou, 2019). Auf diese Art und Weise können Arzneimittel durch eine frühe Interventionsstrategie vor einem neuronalen Verlust und dem Auftreten von Symptomen wirksam werden. Die Verfügbarkeit einer ursächlich wirksamen Therapie gehört hierbei zu einem Behandlungskonzept dazu.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt eine frühe Intervention – in einem derart langen Beobachtungszeitraum – sinnvoll ist: Denn eine zu frühe Intervention würde zu Kosten führen, die womöglich keinem oder nur einem geringen Nutzen gegenüber stehen, unabhängig davon, ob die frühe Intervention sich überhaupt als eine medizinisch wirksame Strategie erweisen wird. Denn in der bestehenden Versorgungspraxis fehlen noch niederschwellige Diagnoseverfahren für prädiktive Biomarker, die das Voranschreiten der Erkrankung wie auch ein Ansprechen auf eine Behandlung mit vertretbarem Ressourcenaufwand für große Patientenpopulationen verlässlich darstellen. Allerdings zeigt die Forschung zu Alzheimer-Diagnostik auch, dass sich aktuell Verfahren auf Basis von Bluttest, Retina-Scan oder Stimmanalyse in einem fortgeschrittenen Forschungsstadium befinden, sodass möglicherweise die noch nicht abgeschlossene Kalibrierung geeigneter diagnostischer Verfahren zu Alzheimer den aktuellen Entwicklungsstand angemessen beschreiben könnte. Es ist davon auszugehen, dass weitere Forschung auch zu prädiktiven Biomarkern für die Versorgungspraxis führen wird.

In einem früheren Stadium der Krankheitsentwicklung müssten nachweisbare Endpunkte erst definiert und validiert werden (Messner, 2019). Zwar gibt es für Alzheimer-Demenz noch keine kausale Therapie, jedoch kann bei frühzeitigem Therapiebeginn möglicherweise eine längere symptomfreie bis -arme Phase erreicht werden. Dies ist auch in Bezug auf die gewonnene Lebensqualität in eine gesundheitsökonomische Bewertung mit einzubeziehen.

Es stellt sich die Frage, welchen Beitrag zu dieser Bewertung die Informationswertanalyse und Ausprägungen des Welfarismus leisten können.

3. Diskussion und Fazit

Der Einsatz von Disease Interception stellt groß angelegte Präventionsansätze (hier im Sinne der Primärprävention „vor“ Beginn der Erkrankung sowie der Sekundärprävention, d. h. einem frühzeitigen Erkennen einer Erkrankung) in bestimmten Settings dann in Frage, wenn die Betrachtung des individuellen Risikos, verbunden mit den Möglichkeiten von Disease Interception, einen höheren Nutzen verspricht. Bevölkerungsbezogene Screenings mit hohen Streuverlusten und falsch-positiven Ergebnissen wären in diesem Fall nicht mehr notwendig, da Betroffene mit bestimmten Risiken anhand von Datensätzen identifiziert und gezielt angesprochen werden könnten. Dies könnte, bezogen auf Screeningverfahren, ggfs. zu Kostenersparnissen durch weniger Streuverluste führen, was auch aus gesellschaftlicher Sicht zielführend erscheint.

Das Kosten-Nutzen-Verhältnis bei der klassischen Primärprävention ist zudem davon abhängig, wie groß der Anteil der Personen ist, die ohne Maßnahmen eine positive Wahrscheinlichkeit für eine Krankheit aufweisen würden. So kann es sein, dass von einer groß angelegten Präventionsmaßnahme nur wenige Teilnehmer wirklich profitieren, so dass der Nutzen im Vergleich zu den Kosten deutlich geringer ausfällt.

Der Vorteil von Disease Interception gegenüber klassischen Präventionsmaßnahmen, die eher „mit der Gießkanne“ durchgeführt werden und bei denen der Nutzen für das Individuum oftmals nicht weiter untersucht wird, wäre die gezielte Identifikation betroffener Patienten. An dieser Stelle kann die Problematik einer potentiellen Übertherapie nach einem Mammographie-Screening als Beispiel dafür genannt werden, dass Disease Interception positiv von einer etablierten Primärprävention abzugrenzen ist. Bei Disease Interception würden die Biomarker eine präzisere Auskunft über den Stand der Krankheitsentwicklung geben,

so dass eine Übertherapie mit dem ursächlich wirksamen Medikament reduziert werden könnte.

Die gesundheitsökonomische Evaluation von Gesundheitsleistungen im Allgemeinen ist bereits ein anspruchsvolles methodisches Unterfangen. Bei Disease Interception trifft dies besonders zu, da zum einen die vollständige Erfassung aller Kosten- und Nutzenparameter schwierig ist und zum anderen sehr lange Betrachtungszeiträume, wie beispielsweise bei der Alzheimer-Demenz, eine Rolle spielen.

Doch durch die zunehmende Digitalisierung im Gesundheitswesen und der Möglichkeit, große Datenmengen sowohl zu erheben als auch auszuwerten, wird das Thema Disease Interception auch für die Gesundheitsökonomie zu einem spannenden neuen Handlungsfeld führen.

Gesundheitsökonomische Analysen sind zudem immer in einen ethischen Kontext zu setzen. Hier sind Aspekte wie das „Recht auf Nichtwissen“ zu nennen, das den Einzelnen davor schützt, Informationen im Rahmen der Disease Interception zu erhalten, deren Kenntnis seiner Lebensführung negativ beeinträchtigen könnte.

Hier ist weitere Forschung notwendig, um die Methodik auf eine breitere Basis zu stellen und die Möglichkeiten und Grenzen der gesundheitsökonomischen Evaluation von Disease Interception-Interventionen herauszuarbeiten.

Literaturverzeichnis

Biermann J, Mostardt S, Lux G, Wasem J, Dahl H, Matusiewicz D (2014): Erfahrungen aus Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, in: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (2014): Routinedaten im Gesundheitswesen – Handbuch Sekundärdatenanalyse. Grundlagen, Methoden und Perspektiven, 2. Auflage, Bern, 2014, S. 446-458.

Duttge G, Lenk C (2019): Empfehlungen zum anwendungspraktischen Umgang mit dem » Recht auf Nichtwissen«: Ergebnisse einer rechtsethischen Grundlagenanalyse auf erfahrungswissenschaftlicher Basis in den Anwendungsfeldern von Humangenetik und Psychiatrie. In Das sogenannte Recht auf Nichtwissen (pp. 253-269). mentis Verlag.

Eckmann S (2018): Gesundheitssystem von morgen: Janssen & Disease Interception, URL: https://www.healthrelations.de/janssen_disease_interception/, Stand 2018, Abfrage 03/2019.

Gothe R und Buchberger B (2014): Bias und Confounding, in: Routinedaten im Gesundheitswesen - Handbuch Sekundärdatenanalyse. Grundlagen, Methoden und Perspektiven, 2. Auflage, Bern, 2014, S. 424-434.

Jack Jr, CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et al. (2018): NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 2018, 535-562.

Messner DA., Rabins P, Downing AC, Irizarry M, Foster NL, Al Naber J., Dabbous O, Fillit H, Gabler S, Krakauer R, Lotz D, Payzant E, Schneider L, Tyrone J, Van Amerongen D, Wuest D (2019): Designing Trials of Disease Modifying Agents for Early and Preclinical Alzheimer's Disease Intervention: What Evidence is Meaningful to Patients, Providers, and Payers?. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 6(1), 20-26.

Mühlbacher AC, Bethge S, Tockhorn A. (2013): Präferenzmessung im gesundheitswesen: grundlagen von discrete-choice-experimenten. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*, 18(04), 159-172.

Rogowski WH, Grosse SD, Meyer E, John J, Palmer S (2012): Die Nutzung von Informationswertanalysen in Entscheidungen über angewandte Forschung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 55(5), 700-709.

Rogowski WH, Grosse SD, Meyer E, John J, Palmer S (2012): Die Nutzung von Informationswertanalysen in Entscheidungen über angewandte Forschung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 55(5), 700-709.

Sickinger S, Payne K, Rogowski W (2013): Probleme und Methoden der Gesundheitsökonomie: Personalisierte Medizin als Sonderfall?. *Ethik in der Medizin*, 25(3), 267-275.

Strimbu K, Tavel J A (2010): What are biomarkers? Current opinion in HIV and AIDS, 5(6), 463-6, 2010.

Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (2014): Routinedaten im Gesundheitswesen - Handbuch Sekundärdatenanalyse. Grundlagen, Methoden und Perspektiven, 2. Auflage, Bern, 2014.

Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al (2013): Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(4):357–367.

Walsh C, Drinkenburg WHIM, Ahnaou A (2017): Neurophysiological assessment of neural network plasticity and connectivity: Progress towards early functional biomarkers for disease interception therapies in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 73:340–358.

Disease Interception: Mehr als eine therapeutische und systemische Innovation – ein Paradigmenwechsel für unser Gesundheitssystem

Prof. Dr. rer.pol. Jürgen Wasem

„Es gibt gute Chancen, dass wir in 10 bis 20 Jahren den Krebs besiegt haben“ (Bundesgesundheitsminister Jens Spahn¹). „Die Krebsforschung steht an einem Wendepunkt“ (DGHO²). „Krebsforschung: Aufbruch in ein neues Jahrhundert“ (BMBF³). Diese zufällige Auswahl von Zitaten soll nur eines zeigen: Wer sich heute mit der Therapie von Krebs beschäftigt, sieht sich nicht nur einer schnell wachsenden Zahl an innovativen therapeutischen Möglichkeiten gegenüber, sondern auch einer immer engeren Verzahnung von Medikation und Diagnostik, gepaart mit einem – vor allem durch den Einsatz von Gendiagnostik möglichen – immer früheren Therapiebeginn. Noch warnen Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) davor, solche molekulardiagnostischen Verfahren unkritisch anzubieten, weil es – so DGHO-Vorsitzender Prof. Dr. C. Bokemeyer vom Uniklinikum Hamburg – heute noch so ist, dass sich in einer nicht selektionierten Kohorte in maximal 25 % aller Tests ein sinnvolles Target findet, es für weniger als die Hälfte davon ein entsprechendes Medikament gibt, das zudem wiederum nur bei höchstens der Hälfte Patienten „wirkt“ (Bokemeyer⁴). Das beschreibt die Gegenwart. Was aber wäre, wenn es gelänge, insbesondere durch den Einsatz molekulardiagnostischer Verfahren, Marker zu entdecken und, auf diesen basierend, Medikamente zu entwickeln, die es ermöglichen, eine Krankheit nicht nur weit frühzeitiger als bisher zu behandeln, sondern sie gar nicht erst ausbrechen zu lassen? Das ist – Stand heute – eine Vision, indes Ansatz der sogenannten Disease Interception, die nicht nur als therapeutische und systemische Innovation verstanden werden muss, sondern als Paradigmenwechsel der Wirkungsweise unseres bisher auf dem in § 11 SGB V recht offen definierten Krankheitsbegriff⁵ fokussierten Gesundheitssystems. Damit verbunden sind nicht nur die Fragen, ob sich unsere Gesellschaft diese wohl als Sprunginnovation zu betrachtende neue Option überhaupt leisten kann und will, und welche ethischen Implikationen damit einhergehen, sondern auch jene, was ein Leben wert ist, und wieviel Lebensqualität und -zeit kosten darf. All das sind Fragen, mit denen sich in Deutschland bisher weder die Gesellschaft noch die Politik beschäftigt haben. Spätestens mit dem Modell der Disease Interception wird und muss sich dies ändern.

Aber auch schon heute sind erste Phänomene zu beobachten, die von möglichen Überreaktionen bei hereditärem Brustkrebs bis hin zur Heilung bei der Indikation des Hepatitis C reichen. Beim hereditären Brustkrebs gibt es Frauen, wie beispielsweise Angelina Jolie, die sich 2013 nach einem positiven BRCA1-Genestest aufgrund ihrer familiären Disposition einer vorsorglichen Entfernung des Drüsengewebes unterzogen hat und nachher beide Brüste mit Silikon rekonstruieren ließ. Die deutsche Rechtsprechung musste sich fragen, ob die Brustentfernung bei „gesunden“ Hochrisiko-Trägerinnen vom Leistungspflicht auslösenden Krankheitsbegriff des Sozialrechts erfasst ist.

Zu wissen ist hier, dass der Begriff Krankheit in einigen Paragrafen des SGB V (11, 27) zwar eingeführt ist, aber nicht näher definiert wird. Während die WHO Krankheit als die Abwesenheit von Gesundheit sowie als Störung des körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens begreift, geht es im Sozialgesetzbuch eher um einen Zustand, der erst durch eine Diagnose von Symptomen oder Störungen zu einer Krankheit wird, die als solche behandlungswürdig ist, so dass alle anfallenden Therapiekosten und verbundene Leistungen vom Solidarsystem zu erstatten sind.

Genau das aber liegt bei einem auf das wahrscheinliche Risiko einer Erkrankung recurrierenden Eingriff nicht vor. Nun stellt sich unter anderem die Frage, ob soziale Sicherungssysteme auf solchen Annahmen und Wahrscheinlichkeiten basierende Eingriffe erstatten müssen oder nicht. Die Literatur und erste Rechtsprechungen legen nahe, dass dem wohl so ist und derartige Eingriffe durchaus zum Leistungskatalog des sozialen Krankenversicherungssystems gehören. Allerdings gehören sie eher zur Ausnahme, denn BRCA1- und BRCA2-Mutationen sind recht selten und betreffen deutlich weniger als ein Prozent der Bevölkerung.⁶ Das heißt nichts anderes, als dass das, was Angelina Jolie für sich ganz persönlich entschieden und sicher auch selbst bezahlt hat, 99 % der Frauen – auch eingedenk möglicher Nebenwirkungen und Risiken – nicht tun sollten. Dennoch muss der Angelina-Jolie-Effekt diskutiert werden, da er als ein erstes Einfallstor verstanden werden kann, eine medizinische Intervention aufgrund einer auf einem Gentest basierenden Wahrscheinlichkeitsprognose zu erstatten.

Nähert man sich dem Thema, wird schnell klar, dass es wohl keine einfache Lösung geben kann, mit der man eine Innovation wie Disease Interception in den Leistungskatalog der Krankenversicherung aufnehmen kann. Es wird sicher nie eine 0:1 (Nein) oder 1:0-Lösung (Ja) sein, sondern immer eine Entwicklung mit vielen Zwischenschritten.

Zuallererst ist die Risikogeneignetheit zu diskutieren, will heißen: Ab welcher Höhe der Wahrscheinlichkeit des Ausbruchs einer Krankheit in x Jahren kann und soll (gesetzt den Fall, dass es eine therapeutische Antwort gibt) interveniert werden? Das Sozialsystem wird sich schwer damit tun, wenn ein pharmazeutischer Hersteller einen Biomarker und eine dazu passende Medikation zu einer Krankheit findet, die mit einer Wahrscheinlichkeit von einem Prozent auftreten wird, und deren Eintritt durch die Medikation verhindert werden kann. Auch wäre es ökonomisch völlig unsinnig, eine solche Innovation – womöglich noch mit einem bevölkerungsweiten Screening – in den Leistungskatalog der GKV aufzunehmen. Doch wie sieht der Fall bei 30 % aus, bei 60 oder gar 90 %?

An der Stelle muss man – wenn man verantwortungsbewusst mit einem solchen Thema umgehen will – Einzelkonstellationen betrachten und auf einer evidenten Basis in eine fachliche und gesellschaftliche Diskussion eintreten. Und zwar mit folgender Kernfrage: Ab welcher Wahrscheinlichkeit wird ein Krankheitsrisiko manifest und klinisch relevant, dass es systematisch behandelt werden muss und daher regelhaft in den Leistungskatalog aufzunehmen ist? Wird die eben gestellte Frage positiv beantwortet, wird die Gesellschaft nicht umhinkönnen, Disease Interception als Krankheitsvermeidung vor Ausbruch derselben durch den kombinierten Einsatz von Diagnostik und therapeutischer Antwort anzuerkennen. Dies gebietet sowohl der § 1 des SGB V, in dem die Krankenversicherung als Solidargemeinschaft die Aufgabe zu übernehmen hat, die „*Gesundheit der Versicherten zu erhalten, wiederherzustellen oder ihren Gesundheitszustand zu bessern*“, aber auch weil in einem weit höher stehenden Gesetz verankert ist, dass „*jeder das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit*“ hat (Artikel 2 des Grundgesetzes für die Bundesrepublik Deutschland).

Damit wird sich die Selbstverwaltung, allen voran der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), dem die Politik den Auftrag erteilt hat, für 70 Millionen Versicherte festzulegen, welche Leistungen der medizinischen Versorgung von der GKV zu erstatten sind, erst einmal schwertun. Das liegt schon einmal ganz grundsätzlich daran, dass es für eine solch umfassende Systeminnovation keine klare rechtliche Zuständigkeit innerhalb des *SGB V* gibt. Der diagnostische Teil passt eher in § 135, der die „Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ regelt, die darauf basierende Medikation muss hingehen durch die frühe Nutzenbewertung nach § 35. Nun könnte man anführen, dass es auch schon bisher „Companion Diagnostic“-Paarungen gibt, die ausschließlich im § 35 abgehandelt wurden. Erstens ist zu beachten, dass es sich um Diagnostik-Arzneimittel-Systeme handelt, die erst dann zum Zuge kommen, wenn die betreffende Krank-

heit schon ausgebrochen ist oder sich erste diagnostizierbare Symptome gezeigt haben. Zweitens gilt, falls Disease Interception in der frühen Nutzenbewertung nach § 35 abgehandelt werden sollte, dass ein wie auch immer gearteter Effekt gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in epidemiologischen Studien, meist RCT, nachgewiesen werden muss. Dabei reicht es nicht, dass sich unterschiedliche Biomarker-Reaktionen mit Krankheitswahrscheinlichkeiten assoziieren lassen, sondern wie sich die durch eine Medikation erzeugte Reduktion, oder im besten Falle Nullstellung, der Krankheitswahrscheinlichkeit auf harte und vor allem patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Der Biomarker an sich ist nichts weiter als ein Surrogatparameter, mit dem der G-BA, speziell aber das mit Bewertungen beauftragte IQWiG-Institut in der Vergangenheit Probleme mit deren Validität hatte, und bei einigen bis heute hat.

Nun sollen mit dem aktuellen Kabinettsentwurf des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV), das bundesratszustimmungspflichtig ist und bereits Mitte des Jahres 2019 in Kraft treten soll, mit Artikel 12 Nr. 2 § 35 bei Orphan Drugs⁷ auch anwendungsbezogene Daten berücksichtigt werden. Das deutet zwar auf eine breitere Akzeptanz von Registerdaten hin, doch ist im Moment die rechtliche Konstellation eben faktisch noch so, dass ohne evident nachgewiesenen und vom G-BA zugestandenem Zusatznutzen nur unter Ausnahmen zu einem auskömmlichen Erstattungsbetrag gekommen werden kann. Das liegt vor allem daran, dass jedwede Innovation eben keine höheren Preise aufrufen kann als die der zVT, die im Falle der Disease Interception wohl Placebo oder abwartendes Beobachten wäre. Was nichts anderes bedeutet, als dass es unter diesen Auspizien noch schwieriger werden wird, zu einem des finanziellen Invests in Forschung & Entwicklung angemessenen Erstattungsbetrag zu kommen. Bei den eben erwähnten Orphans, die in der Regel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugestanden bekommen, wird deshalb ein Startpreis akzeptiert, der es dem Hersteller ermöglicht, auf dem Markt zu bleiben. Dieser kann sich ändern, sobald aufgrund durch den G-BA auferlegter ergänzender Studien tatsächlich ein Nutzeneffekt absehbar ist.

Wer sich also irgendwann an die Markteinführung von Disease Interception-Modellen heranwagen sollte, muss im weiten Vorfeld die bewertenden Institutionen und den G-BA dazu bringen, andere Spielregeln als das derzeit geltende Regelwerk zu praktizieren. Tut man das nicht, wird Disease Interception wie viele andere Innovationen auch allein schon aus formalen Gründen durchfallen. Ein Blick in das aktuelle Methodenpapier des IQWiG und die derzeitige Beschlusspraxis des G-BA lässt recht schnell erkennen, dass eine solche Diagnostik-Arzneimittel-

Dualität – Stand heute – im heutigen Nutzenbewertungserstattungs-System zwar möglich ist, es aber ein reiner Glücksfall wäre, wenn es überleben würde.

Erschwerend haben wir aber eben auch noch mit einem ganz neuen Diagnostik-Arzneimittel-Systemansatz zu tun, der sich nicht auf eine manifestierende oder manifeste, sondern auf eine potenzielle Krankheitswahrscheinlichkeit fokussiert, die im bisherigen SGB V nicht abbildbar ist. Daher wird die Politik – wollte man sich auf eine, schon heute absehbare mögliche Sprunginnovation vorbereiten – die entsprechende Gesetzgebung schärfen müssen. Dabei ist natürlich zu beachten, welche Implikationen auf das Solidarsystem ein Ansatz, wie er mit Disease Interception schon mittel- oder auch langfristig vorliegen wird, aus rein ökonomischer Sicht haben wird.

Die Probleme mit der Nutzenbewertung sowie der Erstattungs-Mechanik legen nahe, dass der Gesetzgeber gefordert ist, das heutige System zu ändern, sollte denn die Politik überhaupt erkennen, dass agiert und nicht reagiert werden muss.

Im Zweifel braucht es dafür ein neues Gesetz, denn nur der Staat kann regeln, für welche Risikobehaftetheit einer möglichen Krankheit bei einer bestimmten klinischen Relevanz das Tor zur Erstattung aufgemacht wird. Der Gesetzgeber müsste grundsätzlich den Weg öffnen, die Einzelheiten können dann in bewährter Weise durch die Selbstverwaltung geregelt werden.

Ein Gedankenspiel: Nehmen wir einfach einmal an, der Gesetzgeber macht das, und Disease Interception wird in das Gesundheitssystem eingebracht und erstattet. Was passiert, wenn Krankheiten nicht mehr ausbrechen, die Lebensqualität erhalten bleibt, Folgekrankheiten und damit einhergehende Folgekosten vermieden werden? Was wäre aus gesundheitsökonomischer Sicht zu erwarten? Die enge Betrachtungsweise der frühen Nutzenbewertung, die nur einen Einjahres-Zeitraum betrachtet und alle Kollateralschäden und -kosten in anderen Sozialbereichen (Arbeit, Pflege, Rente) ausblendet, ist hiermit überfordert. Hier müsste man einen lebenslangen Zeithorizont anlegen, um die Folgen einer Krankheit abschätzen zu können, die erst in zehn oder fünfzehn Jahren oder aber gar nicht ausbrechen wird. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass diese Fragen von Studien- daten im Regelfall nicht beantwortet werden können, weil dieser Zeithorizont in klinischen Studien absolut unüblich ist, und sicher auch schwer finanzierbar sein wird. Eine hinreichende gesundheitsökonomische Nutzenbewertung braucht aber noch mehr: Nämlich eine – bisher meist fehlende – evidente Brücke vom validierten Surrogat zum Endpunkt, in dem Falle von der puren Wahrscheinlichkeit zur tatsächlichen Krankheitsvermeidung. Und diese möglichst guten Daten

zur Sensitivität und Spezifität kann und muss allein der in Markt bringende Pharmahersteller liefern.

Bei einer stimmigen, aber sehr wohl möglichen gesundheitsökonomischen Modellierung würde man zudem die Lebenszeit in Korrelation zur Lebensqualität von Beginn der Intervention bis zum Lebensende betrachten. Was nicht ganz trivial ist, weil eine Intervention dieser Art, sollte sie denn Erfolg haben, auf der positiven Outcome-Seite Folgekrankheiten und korrelierende Kosten vermeiden wird, jedoch auf der „negativen“ Seite durch ein verlängertes Leben, die Chance, neue – auch altersbedingte – Krankheiten zu erwerben, steigen wird.

Dabei handelt es sich um das in der Epidemiologie seit längerem bekannte Phänomen konkurrierender Krankheitsrisiken: Wird Krankheitsrisiko A ausgeschaltet oder minimiert, erhöht sich gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit für x andere Krankheiten. Rein statistisch wird es darum wohl so sein, dass durch die Intervention im Zuge der Disease Interception zwar sehr früh die Kosten der konkreten Krankheit minimiert werden, durch die Öffnung der Pandora-Büchse für unzählige andere Krankheiten unter dem Strich jedoch womöglich mehr Kosten auflaufen werden. Da es sich aber nun einmal um eine Prognose auf Basis von Wahrscheinlichkeiten handelt, kann trotz Lebensverlängerung auch eine Phase gesunder oder wenigstens nahezu gesunder Lebensjahre erzeugt werden. Was aber aus rein ökonomischer Sicht nur bedeutet, dass man eben immer die Kosten-Nutzen-Relation im Blick behalten muss, welche die gewonnenen Lebensjahre mit der ermöglichten Lebensqualität in Relation zu setzen hat.

Befasst man sich mit der gesundheitsökonomischen Modellierung von Disease Interception, wird man nicht darum herumkommen, auch den bisher in Deutschland im GKV-System etablierten gesundheitsökonomischen Werkzeugkasten zu erweitern. Damit sind wir bei der in Deutschland bislang nur sehr zögerlich – wenn überhaupt – geführten Diskussion um qualitätskorrigierte Lebensjahre. QALY (quality-adjusted life year) sind im anglo-sächsischen Raum ein in der internationalen Gesundheitsökonomie seit Langem verwendetes Maß. Ein Anlass, darüber nachzudenken, ob gesundheitsökonomische Modellierungen wie QALY bei uns wirklich weiterhin ein Schattendasein fristen müssen, vielmehr dürfen. Auch das ist in erster Linie eine politische Entscheidung, die aber sehr wohl von der Gesellschaft vorangetrieben werden könnte, und vielleicht auch müsste. Wenn man die Entscheidung der etablierten Selbstverwaltung mit ihren weitgehend selbst gesetzten Spielregeln überlässt, ist völlig klar, dass auch künftig keine hinreichend gesundheitsökonomische Modellierung angestellt wird, sondern wie bisher die „typische“ Nutzenbewertung gemacht wird.

Will man einer Systeminnovation wie Disease Interception eine Chance geben, müssen Gesellschaft, Politik und Selbstverwaltung bereit sein, eine Art Wette auf eine bessere Zukunft – wahrscheinlich in einer Art Pay per Outcome-Systematik – einzugehen. Das führte dazu, dass man – sollte Disease Interception eines Tages wirklich verfügbar und in den Markt einführbar sein – allein schon aus moralischen und ethischen Gründen nicht warten muss, bis Langzeit-Studiendaten mit möglichst harten Endpunkten vorliegen. Die bis dahin mögliche Lebensqualität und Lebenszeit wäre für immer vertan.

Hier bietet das GSAV durchaus einen ersten Einstieg, weil der G-BA entsprechende Datenerhebungen auflegen darf und nur diejenigen Ärzte das betreffende Arzneimittel verordnen dürfen, die sich an den vom G-BA aufgelegten Studien beteiligen. Das ist im Moment noch nicht sehr weitgreifend gefasst, kann aber als Ansatzpunkt verstanden werden, wie man mit entsprechenden Studien – und auch Registerdaten – zur Erbringung der nötigen empirischen Evidenz beitragen kann. Inkludiert ist hier auch ein Kompetenzzentren-Ansatz, da eben nur jene Ärzte verordnen dürfen, die an den geforderten Studien teilnehmen. Womit auch klar sein dürfte, dass nicht beteiligte Ärzte davon wahrscheinlich nicht begeistert sein dürften, weil sie damit von möglichem Umsatz abgeschnitten werden.

Aber auch Patienten – im Falle der Disease Interception ist „wahrscheinlich betroffene Menschen“ sicher der bessere Begriff – werden unterschiedlich behandelt: Es gibt diejenigen, die in solchen Studien mitmachen (dürfen), und solche, denen eine derartige Innovation (vorerst) vorenthalten wird. Wobei es immer so sein wird, dass nur ein bestimmter Prozentsatz der Menschen überhaupt zustimmen wird, bei solch weitreichenden Studien mitzumachen. Das hier zum Zuge kommende Recht auf Nichtwissen ist ein wichtiges Recht, das ökonomisch gesehen erst oder immer dann schädlich wird, wenn das individuelle Nichtwissen der Gesellschaft Kosten verursacht. Darum kann man zwar dieses Recht unter einer reinen Effizienzperspektive kontrovers diskutieren, doch ist es nun einmal eine normative Werthaltung, die im Blick auf das hierzulande im Grundgesetz verankerte Menschenbild jedem Einzelnen zugestanden werden muss. Wir sind nun einmal keine effizienzmaximierenden Maschinen und sollten auch das Gesundheitswesen nicht in Richtung reiner Effizienzmaximierung ausrichten.

Indes wird es nicht bei der Frage der reinen Effizienzbetrachtung sowie der darauf aufbauenden Kosten- und Erstattungsseite bleiben, sondern ebenso auf einer weit komplexeren, weil für die Krankenkassen entscheidenden finanziellen Ebene abzuhandeln sein. Hier lautet die Kernfrage: „Was geschieht mit der Morbi-RSA-Mechanik, wenn Krankheiten gar nicht mehr ausbrechen?“

Im Grunde genommen könnte man Disease Interception als eine Art Prävention begreifen. Wenn man diese – wie bisher – den Kassen als freiwillige Leistung überlässt, wird es von den Kassen-individuellen Marketingstrategien abhängen, ob Disease Interception ein Erfolgskonzept ist oder nicht. Wenn man jedoch vom Marketingeffekt einmal absieht, wird schnell klar, dass sich eine solche Prävention für die einzelne Kasse ökonomisch nicht rechnet. Der Grund hierfür ist die derzeitige Funktionsweise des Morbi-RSA: Die Kasse erstattet Geld für den Biomarker, das Arzneimittel sowie für damit zusammenhängende ärztliche Leistungen. Ungeachtet dessen, dass die Verhinderung der Erkrankung dem einzelnen Versicherten nutzt, erhält die Krankenkasse hierfür kein Refunding aus dem Morbi-RSA, da eine entsprechende Zuweisung eine Erkrankung voraussetzt. Rein rechnerisch wird sich Disease Interception für Krankenkassen folglich nicht rentieren, wobei man natürlich trefflich darüber diskutieren kann, inwieweit die Erstattung von Disease Interception ein aus Marketingsicht interessantes Alleinstellungsmerkmal bedeuten kann.

In der Diskussion um das Verhältnis von Morbi-RSA zu Prävention ist teilweise vorgeschlagen worden, die Prävention aus den RSA-Mitteln zu subventionieren. Würde dies aber aus den laufenden Zuweisungsmitteln geschehen, würde das zu Unterdeckungen bei der Versorgung chronisch erkrankter Menschen führen. Daher hat der Wissenschaftliche Beirat für den Morbi-RSA empfohlen, etwaige Anreize zu mehr Prävention für die Krankenkassen außerhalb des Morbi-RSA durchzuführen.⁸ Dies würde hier wohl ähnlich gelten. Denn ich denke, die Analogie zwischen Prävention im Sinne des aktuellen Präventionsgesetzes und dem Konzept der Disease Interception liegt auf der Hand.

Literaturverzeichnis

1. Rheinische Post: Spahn: „Krebs ist in zehn bis 20 Jahren besiegerbar“ – <https://www.presseportal.de/pm/30621/4181480>
2. https://www.dgho.de/publikationen/rundschreiben/oeffentliche-kurzfassung/rundschreiben-aus-2018/dgho_mrs_6-2018_web_geschwarzt.pdf
3. https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/BMBF_Krebsbroschure.pdf
4. Vortrag auf der DGHO-Frühjahrstagung 2019. Prof Dr. C. Bokemeyer, Vorsitzender der DGHO, Uniklinikum Hamburg: „Durchführung: Klinische Indikation, Ablauf und Interpretation der Ergebnisse, Wissensgenerierende Versorgung“.
5. https://dejure.org/gesetze/SGB_V/11.html
6. https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/wp-content/uploads/2015/07/AJ_WEB.pdf; s.a. National Cancer Institute (NCI), BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing, Key Points <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>, Abruf 19.05.2013
7. https://aokbv.de/imperia/md/aokbv/positionen/stellungnahmen/gsav_stellungnahme_ref_entwurf_aokbv_141218.pdf
8. Drösler S, Garbe E, Hasford J, Schubert I, Ulrich V, van de Ven W, Wambach A, Wasem J, Wille E.: Gutachten zu den regionalen Verteilungswirkungen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich. Erstellt durch den Wissenschaftlichen Beirat zur Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. 2018. Download unter: https://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Wissenschaftlicher_Beirat/20180710webGutachten_zu_den_regionalen_Verteilungswirkungen_2018.pdf

Weitere:

- <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/tumormarker-hintergrund.php#inhalt16>
<https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2017-02/krebs-bluttest-diagnose-risiken>
<https://www.ideal-versicherung.de/versicherungen/pflege-gesundheit/dread-disease-versicherung>

Disease Interception aus der Perspektive von Erstattung und Politik

„Wenn man davon ausgeht, dass sich die Prävalenz von Alzheimer bis zum Jahr 2050 weltweit verdreifachen wird, können wir vor einer Chance wie Disease Interception nicht die Augen verschließen“

Interview mit Michael Hennrich, MdB

Welche Art von Evidenz benötigt die Politik für eine Systeminnovation wie sie mit Disease Interception vorliegt?

Wir haben seit langem einen relativ guten und durchaus großzügigen Rahmen im SGB V, der schon ziemlich viel ermöglicht. In diesem Rahmen werden diverse neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 136, aber auch Produktinnovationen wie moderne Arzneimittel im Zuge der frühen Nutzenbewertung beurteilt. Das ist der Rahmen, in dem sich jedwede Innovation zu bewegen hat. Nebenbei bemerkt, geschieht das bei uns auch noch oft viel schneller als in vielen anderen Ländern. Natürlich ist es erforderlich, diesen Prozess mit einer ausreichenden Evidenz zu unterlegen.

Woher soll diese Evidenz kommen?

Das ist ein Parameter, den nicht die Politik, sondern die Selbstverwaltung und die handelnden Player mit Leben erfüllen müssen.

Blieben wir zuerst beim rechtlichen Rahmen, denn dieser ist die alleinige Frage der Politik. Wenn eine wirkli-



che Systeminnovation absehbar ist, ist es die originäre Aufgabe der Politik zu hinterfragen, ob der vorhandene gesetzliche Rahmen ausreicht, oder ob dieser im Zweifel angepasst werden muss.

Was benötigen Sie dafür, einen gesetzlichen Rahmen anzupassen? Beim Thema der Disease Interception handelt es sich zuallererst um einen erweiterten Krankheitsbegriff, der im SGB gar nicht so genau festgelegt ist.

Der § 11 Abs. 1 SGB V kennt durchaus die Begrifflichkeit der Krankheit. Jedoch hat der Gesetzgeber ganz bewusst keine nähere Legaldefinition eingeführt, da nun einmal das, was Krankheit ist und wie sie definiert ist, ständigen Änderungen und auch Auslegungen unterworfen ist. Dennoch passt das derzeitige Verständnis von Krankheit sicher nicht zu einem sehr weitreichenden, weil früh ansetzenden Ansatz, wie er im Begriff der Disease Interception hinterlegt ist.

Wie das?

Krankheiten werden bisher erst dann behandelt und die nötigen Therapien dementsprechend von der gesetzlichen Krankenversicherung bezahlt, wenn die ersten Symptome aufgetreten und diagnostizierbar sind. Andererseits ist es aber auch gelungen, in unserem klassischen Krankheits-Versorgungssystem Themen wie Früherkennung und Prävention im bestehenden SGB-System zu verankern und abzubilden.

Falls Disease Interception als Behandlungsform anerkannt werden soll ...

... und falls es sich bei diesem Thema um einen echten Paradigmenwechsel handeln sollte, müssen wir ganz offen ein Stück weit die Frage diskutieren, inwiefern sich unsere Gesellschaft und Solidargemeinschaft einen solchen Ansatz überhaupt leisten möchte. Wenn diese Grundfrage über eine entsprechend breite gesellschaft-

liche Debatte und Diskussion einmal beantwortet ist, dann kann man auch probat darüber nachdenken, was und vor allem, wie verändert werden muss, um eine solche Systeminnovation einzuführen, und wie man mit ihr vernünftig umgehen kann. Jedoch würde ich als Gesundheitspolitiker durchaus eine gewisse Zurückhaltung an den Tag legen, weil nun einmal die Selbstverwaltung diejenige ist, die jedwede Innovation ins System bringen kann und auch muss. Und in welcher Form auch immer, wenn man einmal an IV- und Selektivverträge denkt.

Wer hat denn überhaupt die Forderungshoheit, eine derartige Innovation in ein System zu bringen? Wäre es nicht unethisch, eine solche Innovation, wenn es sie denn einmal gibt, der deutschen Bevölkerung – auch im Hinblick auf das in § 12 SGB V festgeschriebene Wirtschaftlichkeitsgebot – nicht zur Verfügung zu stellen?

Im gleichen Atemzug kann man auch die stratifizierte Medizin und die ganze Biomarker-Thematik nennen, mit deren Hilfe man genetische Dispositionen erkennen und daraus schon heute bestimmte Therapiemaßnahmen ableiten kann. Aber auch diese Themen sind im bisherigen SGB V durchaus abgebildet. Zumindest aus Sicht der Politik hat daher die Selbstverwaltung die damit verbundenen Probleme eigentlich gelöst. Da sehe ich Deutschland durchaus auf einem guten Weg. Auch wenn wir bei einem neuen Themenbe-

reich – wie er mit Disease Interception vorliegt – sicher erst am Beginn eines langen Prozesses stehen.

Diese Diskussion könnte die Politik befördern.

Sie kann aber auch erst einmal ganz in Ruhe beobachten, was da auf uns alle zukommt. Neue Therapieansätze, die demografische Entwicklung und vor allem die Multimorbidität sind doch Themen, die einen solchen Prozess begleiten werden. Jedem Akteur im Gesundheitssystem wird es darum sehr wohl bewusst sein, dass die Finanzierbarkeit des Gesamtsystems irgendwo an ihre Grenzen stoßen wird. Was aber nicht heißt, dass sich die Politik nicht frühzeitig zu einem solchem Thema positionieren könnte, wenn auch – wie gesagt – mit einer gewissen Zurückhaltung.

Die Zurückhaltung ist worin bedingt?

Hier sind wir bei der alten Nutzenfrage oder viel mehr dem Verhältnis zwischen Nutzen und Kosten angekommen, die die Finanzierung des Systems determiniert.

Was aber für alles und jedes gelten mag ...

Sicher. Jedoch habe ich selbst immer wieder erlebt, dass bei vielen Innovationen gerade von Seiten der Krankenkassen extreme Zurückhaltung an den Tag gelegt wurde – insbesondere als es um das Thema personalisierte Medizin ging. Die Diskussion darum

„Man könnte in die derzeit anstehende Weiterentwicklung des Morbi-RSA entsprechende Anreize einbauen, welche die Kassen ermuntern, in Feldern aktiv zu werden, die sie bisher eher ungenügend bearbeitet haben.“

wurde – das muss man einmal ganz ehrlich sagen – teilweise politisch missbraucht. Vor diesem Hintergrund wird es nötig sein, dass derjenige, der eine Meta-Innovation in den Markt bringen will, gefordert sein wird, nicht nur den Dialog zu eröffnen, sondern auch evident zu beschreiben, was möglich ist und was nicht. Wenn man das richtig anpackt, könnte ein solches Thema durchaus ein Stück weit ein Wettbewerbselement für bestimmte Krankenkassen sein oder werden.

Als eine Art eindeutiger Wettbewerbsvorteil? Wobei wir aber doch bei der ethischen Dimension des Gleichheitsgrundsatzes angekommen sind.

Diese Debatte muss man ebenfalls führen. Auch wenn es dafür, Stand heute, kein fertiges Lösungskonzept geben kann. Ein weiterer möglicher Ansatz wäre es, wenn man in die derzeit anstehende Weiterentwicklung des Morbi-RSA entsprechende Anreize einbauen könnte, welche die Kassen ermuntern, in Feldern aktiv zu werden, die sie bisher eher ungenügend bearbeitet haben – wie etwa Früherkennung, Prävention und Prophylaxe.

Verknüpft man dann noch personalisierte Medizin, Stratifizierung und Gendiagnostik mit dem Metathema Künstliche Intelligenz ...

... könnten auf einmal zusätzliche Erkenntnisquellen entstehen, die erahnen lassen, dass wir vielleicht wirklich vor einem echt massiven Umbruch unserer Gesundheitsversorgung und -vorsorge stehen könnten.

Was halten Sie denn überhaupt von diesem Ansatz der Disease Interception, sehr frühzeitig in den Krankheitsverlauf einzugreifen?

Der Ansatz hört sich zumindest spannend an. Wobei ich da gleich an Angelina Jolie denken muss.

Die sich aufgrund einer familiären Prädisposition nicht – wie oft fälschlich in Publikumsmedien dargestellt – beide Brüste amputieren hat lassen, sondern sich lediglich vorsorglich das Brustdrüsengewebe entfernen und durch Implantate ästhetisch ersetzen ließ, wobei allerdings ihre Haut samt Brustwarzen vollauf erhalten blieben.

Da bin ich ja mal beruhigt. Dennoch hat man bei der Nachricht doch erst ein, zweimal geschluckt und sich gefragt, ob seitens der Person, aber auch der behandelnden Ärzte die Risiko- und -abschätzung richtig erfolgt ist. Doch Disease Interception geht ja noch einen Schritt weiter, wenn sie quasi verspricht, eine per Gensequenzierung, oder welchem Marker

auch immer, erkannte Krankheit gar nicht erst ausbrechen zu lassen, wenn man sie denn frühzeitig behandelt. Vom Grundsatz her wäre das ein verlockender Gedanke, weil er sowohl die Lebensqualität erhält, als auch Folgeschäden und damit Kosten vermeidet. Das wäre für alle – für den betroffenen Einzelnen wie die Solidargemeinschaft – im höchsten Maße nutzenbringend – und wäre auf den ersten Blick positiv zu bewerten. Doch bedarf das sicher noch einer vertieften Debatte und Diskussion.

Die frühe Nutzenbewertung wäre doch mit einem solchen Thema überfordert, auch wenn eine solche Meta-Innovation nicht zwingend im AMNOG abzuhandeln, sondern irgendwo im § 135 ff. anzusiedeln ist?

Oder auch nicht. Disease Interception ist eine Art Zwitter-Innovation, bestehend aus der grundlegenden Diagnostik, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit feststellen kann, ob zum Beispiel Alzheimer oder eine bestimmte Krebsart eintreten wird, und einer Systeminnovation, die wahrscheinlich als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) zu bewerten ist.

Aber das ist nichts Neues. Auch bei den CAR-T-Zellen zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie gab es bereits die Diskussion, ob die hierbei zur Therapie eingesetzten **Advanced therapy medicinal products**, kurz ATMP, nun dem AMNOG oder vielmehr den § 135 ff. zuzuordnen

sind. Wie auch immer, ist damit das System nicht überfordert, wenn denn der Beweis erbracht werden kann, dass wirklich eine Innovation vorliegt – und zwar von demjenigen, der die Innovation in den Markt bringen will.

Evidenz ist im hohen Maße eine Bringschuld.

Aber eine Bringschuld, die so geleistet werden muss, dass der Adressat – in diesem Falle die Selbstverwaltung und Politik – damit etwas anfangen kann. Dazu braucht es eine klare Botschaft, die natürlich nicht ganz objektiv sein wird – aber das ist nun einmal der Job der Politik, etwaige Fallstricke zu erkennen und zu hinterfragen. Dann muss der G-BA nur noch anhand der vorgelegten – und vom IQWiG bewerteten – Evidenz im Prinzip beschließen, ob die betreffende Innovation einen Nutzen oder – besser – einen Zusatznutzen hat. Das ist immer der springende Punkt, ob wir jetzt von einem AMNOG-Verfahren oder einem nach § 135 ff. reden.

Dennoch ist die Sachlage eine jeweils andere.

Aber doch nur, weil es den Potenzialbegriff gibt. Doch wären beide Bewertungsverfahren durchaus in der Lage, eine solche Innovation – zumindest was die Evidenz angeht – in den Griff zu bekommen.

Wer könnte gegen eine solche Meta-Innovation argumentieren wollen,

„Die Gegner können von überall herkommen, ob nun von Politik, von den Kassen und sogar von den Selbsthilfegruppen und Patientenverbänden.“

die einen Paradigmenwechsel in unserem bisher auf die reine Krankheitsversorgung ausgerichteten System einleiten könnte?

Das werden relativ viele sein. Ich hätte sogar die Befürchtung, dass zu viele Gegner unterwegs wären und zu wenig Unterstützer.

Gleich eine so deutliche Diskrepanz?

Davon bin ich absolut überzeugt. Die Gegner können doch überall herkommen, ob nun von Politik, von den Kassen und sogar von den Selbsthilfegruppen und Patientenverbänden, bei denen man ganz sicher nicht nur auf pure Begeisterung stoßen wird.

Wegen ethischer Fragen wie die des Rechts auf Nichtwissen.

Ganz genau. Eine solche Innovation kann man doch als Einmischung verstehen, sowohl in das Arzt-Patient-Verhältnis, als auch in die Selbstbestimmtheit des Menschen. Aber es wird möglicherweise auch Kritiker geben, welche die unter Umständen immense Finanzierung hinterfragen werden, an der eine Solidargemeinschaft schon zu tragen hätte. Aus all den Gründen werden sich von Anfang an die Befürworter wohl eher in der Minderheit befinden.

Patienten sind doch schon jetzt vielfach hoffnungslos überfordert, wenn es um Krankheitsbewältigung geht. Wer ein Recht auf Nichtwissen einfordert, sollte vielleicht auch wissen, was möglich ist.

Das ist ein generelles Problem im Gesundheitswesen. Die Gesundheitskompetenz ist leider oft nicht so stark ausgeprägt wie es nötig wäre, um selbstbestimmte Entscheidungen zu treffen. Doch dafür wurden bereits die notwendigen Entscheidungsgrundlagen für evidenzbasierte Gesundheitsportale geschaffen, die dafür sorgen sollen, dass die Health Literacy nach und nach steigt.

Unterschätzt die Politik nicht generell die Macht des Einzelschicksals?

Selbst Patientenorganisationen wird man erst dann erreichen, wenn der Schadensfall, sprich die Krankheit, eingetroffen ist.

Und wenn beispielsweise Krebserkrankte in Publikumsmedien deutlich sagen, dass sie nicht sterben würden, wenn ihre Krankheit frühzeitig behandelt worden wäre ...

... könnte das schon ein Treiber sein, den die Politik nicht ignorieren kann. Wenn solche Themen öffentlich virulent werden, stehen solche Innovationen auf einmal recht schnell auf der politischen Agenda. Und wenn schon, wie Mitte letzten Jahres geschehen, die FAZ eine Sonderbeilage zu Disease Interception macht, sollten wir uns

vielleicht als Gesundheitspolitiker auch einmal damit beschäftigen. Das kann man auch als Chance verstehen, eine Entwicklung, die in zehn oder auch erst 15 Jahren eintreten wird, frühzeitig mitzugestalten, in dem man sich des Themas öffnet und ehrlich mögliche Schadens- wie Nutzenpotenziale diskutiert. Wir Fachpolitiker sind darum auch gerne bereit, solche Prozesse zu bewerten, zu moderieren und uns zu engagieren, um in eine gesellschaftliche Debatte einzusteigen.

Wäre es denn überhaupt die Aufgabe der Solidargemeinschaft, eine Meta-Innovation wie Disease Interception zu finanzieren?

Das ist keine ganz einfach zu beantwortende Frage. Es ist ja von vornherein gar nicht abschätzbar, ob eine prognostizierte Krankheit wirklich eintritt oder nicht, ob sie dann heilbar oder zumindest therapierbar ist oder nicht – und vor allem, ob es überhaupt ethisch vertretbar ist, unter diesen Auspizien das Risiko einer frühzeitigen Behandlung einzugehen.

Ist das nicht ähnlich wie bei der „Breakthrough“-Innovation zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, bei der die „Sustained Virologic Response“-Raten bei weit über 90 % liegen?

Das kann man durchaus als Heilung verstehen.

Doch ein halbes Jahr später sind einige Patienten doch wieder rezidi-

viert, weil sie sich doch nicht unbedingt so verhalten haben, wie sie sich hätten verhalten sollen.

Das kann natürlich sein, hat aber mit dem anscheinend sehr gut funktionierenden Wirkmechanismus nichts zu tun. Wie auch immer, hier liegt die Sachlage anders: Wir haben es zwar mit einer sehr hohen Risikoreduzierung zu tun, bewegen uns aber immer noch innerhalb des im SGB hinterlegten Krankheitsbegriffs. Das macht es leichter, wenn man sich denn auf eine adäquate Kostenerstattung einigen kann, was in dem Fall ja geschehen ist.

Das heißt, es wird alles andere als einfach, einen solchen systemändernden Ansatz im Gesundheitswesen zu etablieren?

Davon gehe ich aus. Nachdem die Anforderungen der Zulassung erfüllt sind, wird man jenseits des augenscheinlichen Nutzens einer sehr frühzeitigen Krankheitsintervention eine Potenzialanalyse machen müssen. Diese wird die Relation deutlich machen müssen, was eine frühzeitige Intervention kostet im Verhältnis zu dem, was an Invest benötigt wird, wenn die Krankheit wirklich ausgebrochen ist. Und das nicht bei einem Fall, sondern hochgerechnet auf die in Frage kommenden Populationen. All das sind Parameter, die mit Evidenz aus Randomized Controlled Trials oder Registerstudien hinterlegt und in den entsprechenden Gremien diskutiert und debattiert werden müssen.

.....
„Damit wird das System schon ein wenig offener. Das IQWiG weiß, dass es hier gefordert ist.“

Registerdaten, die das IQWiG nicht anerkennen wird.

Das wird sich ändern. Im aktuellen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittellversorgung, kurz GSAV, sind einarmige Studien, auch aus der Registerforschung in den Paragraphen 35 a und 35 b SGB V anwendungsbezogene Datenerhebung hinterlegt. Damit wird das System schon ein wenig offener. Das IQWiG weiß, dass es hier gefordert ist, da das Gesetz schon Mitte des Jahres in Kraft treten soll.

Das ist sicher auch notwendig, wenn man mal sieht, wie viele Innovationen aus rein formalen Gründen schlecht bewertet werden.

Man könnte vielleicht aber auch fragen: Wieviel Innovation steckt wirklich in so mancher Innovation? In vielen Indikationsbereichen sieht man doch ganz deutlich, dass es mit der Therapie anscheinend nicht so ganz funktioniert, wenn die Krankheit schon weiter fortgeschritten ist. Darum ist man doch vor allem in der Onkologie dabei, immer früher mit entsprechenden Therapien anzusetzen. Das scheint theoretisch auch sinnvoller zu sein, als erst dann zu therapieren, wenn die Krankheit schon fortgeschritten und manifestiert ist sowie Folgeschäden bereits eingetreten sind.

Also heißt es umdenken.

Aber bitte dann gleich die ganze Versorgungssystematik, die heute massivst auf die Intervention im Krankheitsfall angelegt ist, aber durch die rasante Entwicklung der Diagnostik, die immer kleinteiliger und differenzierter wird, nach und nach verändert wird, und meiner Ansicht nach auch verändert werden muss. Wenn man davon ausgeht, dass sich die Prävalenz von Alzheimer bis zum Jahr 2050 weltweit verdreifachen wird, können wir vor einer Chance wie Disease Interception nicht die Augen verschließen, sondern müssen uns alle – vor allem im Sinne der betroffenen Menschen – fragen: Was wäre denn, wenn sich eine solche Erkrankung noch vor ihrem Ausbruch zuverlässig erkennen und wirksam verhindern ließe?

„Disease Interception bietet die Chance, dass insbesondere im Alter auftretende Krankheiten wie Demenz, Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen künftig besiegt werden könnten“

Interview mit Prof. Dr. Andrew Ullmann, MdB

Welche Bedeutung haben medizinische Innovationen vor dem Hintergrund des demografischen Wandels?

Die Menschen werden immer älter. Einen wesentlichen Beitrag hierzu liefert der medizinische Fortschritt. Viele früher unheilbare und tödliche Krankheiten können heute mit modernen Mitteln bekämpft und immer weiter zurückgedrängt werden. Moderne Untersuchungsgeräte erleichtern die Diagnose, und ständig neue Behandlungsansätze verbessern die Aussichten auf einen Erfolg oft erheblich. Der medizinische Fortschritt hat unser Leben beeinflusst, denn wir leben gesünder und damit länger, sind aufgeklärter und verstehen die Abläufe im menschlichen Körper wesentlich besser.

Jedoch wird der menschliche Organismus mit zunehmendem Alter anfälliger für Krankheiten, die manchmal chronisch werden können. Hinzu kommt, dass die sogenannten Alterskrankheiten, beispielsweise Demenz und Alzheimer, Schlaganfall oder Herzinfarkt, heute noch häufig nicht oder nur schwer heilbar sind. Das liegt unter anderem daran, dass sich im Alter die Teilungs- und Regenerationsfähigkeit



der Körperzellen vermindert. Symptomatisch für Alterskrankheiten ist auch die sogenannte Latenzzeit – das heißt, es vergehen mitunter Jahre, ehe die Krankheit wirklich ausbricht.

Welche Chancen bietet Disease Interception in diesem Kontext?

Disease Interception ist der Ansatz, Arzneimittel zu entwickeln und zum Einsatz zu bringen, die das Potenzial haben, Krankheiten zu behandeln, bevor erste Symptome entstehen. Dieser Ansatz bietet die Chance, dass insbesondere im Alter auftretende

Krankheiten wie Demenz, Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen künftig besiegt sein könnten.

Wie bewerten Sie das Konzept Disease Interception?

Disease Interception stellt eine neuartige und durchaus revolutionäre Herangehensweise zur Krankheitsbekämpfung dar. Dem Ansatz kommt das Potenzial zu, einen Paradigmenwechsel im Gesundheitssystem auszulösen, weil wir dazu unser Verständnis des Krankheitsbegriffs und der darauf bezogenen Therapie völlig verändern müssen.

Wie kann Disease Interception in das bestehende Gesundheits- und Sozialsystem integriert werden? Welche Anpassungen wären ggf. notwendig? Zum Beispiel im § 11 des SGB V?

§ 11 Abs. 1 SGB V verwendet den zentralen Begriff der Krankheit. Eine Legaldefinition des Krankheitsbegriffes findet sich jedoch im Gesetz nicht. Der Gesetzgeber hat von einer Definition bewusst abgesehen, da der Krankheitsbegriff ständigen Änderungen unterliegt und um ihn so der Auslegung offenzuhalten. Gleichwohl haben wir heute von dem Krankheitsbegriff ein enges Verständnis. Im allgemein-medizinischen Sinne verstehen wir jede subjektiv empfundene und/oder objektiv feststellbare Gesundheitsstörung als eine Krankheit. Das heißt, ein Arzt sichtet die Symptome, stellt daraus eine Diagnose und leitet eine entsprechende Therapie ein. Das Bun-

desozialgericht versteht unter Krankheit einen regelwidrigen Körper- oder Geisteszustand, dessen Eintritt entweder allein Behandlungsbedürftigkeit oder zugleich, oder ausschließlich, Arbeitsunfähigkeit zur Folge hat. Dieses Verständnis passt natürlich nicht zu einem Ansatz, Krankheiten bereits dann zu behandeln, wenn Symptome noch gar nicht auftreten und für die Patienten spürbar sind. Wenn wir Disease Interception als Behandlungsform anerkennen wollen, muss sich unser Verständnis des Krankheitsbegriffes dahingehend erweitern, bereits den körperlichen Prozess, der erst im weiteren Verlauf zu Symptomen einer Krankheit führt, für sich bereits als Krankheit anzuerkennen.

Und was ist mit dem AMNOG?

Die mit dem AMNOG eingeführte Nutzenbewertung ist im Grunde ein gutes Verfahren, um auf der einen Seite gesetzlich Versicherten Arzneimittelinnovationen zügig zur Verfügung zu stellen, auf der anderen Seite aber Kosten im Gesundheitswesen nicht ausufern zu lassen.

Nicht nur die Dynamik und Individualisierung der Arzneimitteltherapie führt die Nutzenbewertung, wie wir sie heute kennen, an ihre Grenze und birgt die Gefahr, dass Innovationen an den Patienten in Deutschland vorbeigehen. Das gilt auch für gänzlich revolutionäre Arzneimitteltherapieformen, wie den Ansatz der Disease Intercep-

tion mittels Arzneimitteltherapie. Hier stellen sich viele Fragen: Wie kann der Nutzen bzw. Zusatznutzen belegt werden? Gibt es überhaupt eine zweckmäßige Vergleichstherapie? Und wenn ja, wie sieht diese aus? Wie müssen klinische Studien zum Beleg des Nutzens und Zusatznutzens aussehen? Was sind die Endpunkte? Sind überhaupt RCTs aus ethischen Gründen möglich? Wir müssen uns intensiv mit diesen Fragen auseinandersetzen und Lösungen finden, die auch die Bezahlbarkeit neuartiger Therapieformen im Auge behält. Am Ende darf die Markteinführung neuartiger Arzneimitteltherapieformen nicht daran scheitern, dass ein (Zusatz-)Nutzen aufgrund von Verfahrensfragen nicht innerhalb eines Jahres feststellbar ist und Pharmaunternehmen ihre Innovationen aus dem deutschen Markt ziehen, weil ein Return des Forschungsinvestments nicht erzielt werden kann. Das wäre der Supergau für die Patienten.

Sollten Maßnahmen der Disease Interception allen Versicherten zur Verfügung stehen? Welche Voraussetzungen müssten dafür gegeben sein?

Disease Interception sollte grundsätzlich allen Patienten nach einer selbstbestimmten Entscheidung auf Grundlage ärztlicher Aufklärung über Chancen und Risiken zur Verfügung stehen. Die Erstattung dieser Therapieform muss natürlich vom tatsächlichen medizinischen Bedarf abhängig sein. Hierbei stellen sich viele Fra-

gen: Mit welcher Wahrscheinlichkeit werden körperliche Prozesse einen Krankheitsverlauf in Gang setzen, die mit Disease Interception verhindert oder zumindest zeitlich aufgeschoben werden können? Wie schwerwiegend sind die Folgen eines solchen Krankheitsprozesses für die Gesundheit der Patienten? Wie schnell können diese eintreten? Sind die gesundheitlichen Folgen reversibel und wenn ja, welche Mittel stehen dafür zur Verfügung und welche Belastungen ergeben sich aus solchen klassischen Therapien?

Welche (gesundheits-)politischen Widerstände erwarten Sie gegen Disease Interception? Wo erwarten Sie Unterstützer?

Die Kostenträger solcher neuartiger Therapieansätze werden sich natürlich – nicht ganz zu Unrecht – fragen, welche zukünftigen Ausgaben mit Disease Interception verbunden sind. Dabei geht es nicht nur um die Kosten für eine darauf gerichtete Arzneimitteltherapie.

Es geht auch um die Kosten dafür, wie Betroffene bzw. potenzielle Patienten ermittelt und informiert werden. Widerstände können sich dann in Abhängigkeit der Antworten auf diese im Grunde nach ökonomischen Fragen bei den Kostenträgern ergeben. Weil es in der Gesundheitspolitik immer auch um Allokationsentscheidungen geht, entstehen Widerstände oft aber auch dort, wo sich vermeintliche Verlierer neuartiger Therapieformen wähen.

Mit Sicherheit können Betroffene, also potenzielle Patienten, als Unterstützer für die Disease Interception gewonnen werden, wenn sie ihre Fragen, die sich in erster Linie um Chancen und Risiken für ihre Gesundheit drehen, ehrlich beantwortet bekommen.

Wie können Gesundheitskompetenzen der Versicherten sowie Verbraucher- bzw. Patientenrechte im Zusammenhang mit Disease Interception gestärkt werden?

Im Zentrum der Medizin steht der einzelne Patient, der über das Ob und Wie einer Therapie eine selbstbestimmte Entscheidung trifft. Unabdingbar für das Selbstbestimmungsrecht der Patienten ist, dass sie für die von ihnen zu treffende Entscheidung die erforderlichen Informationen bekommen. Primär sind hierfür ihre behandelnden Ärzte zuständig, welche die Patienten auch bei ihrer Entscheidungsfindung unterstützen. Wichtig ist also, dass die Behandelnden über die Möglichkeiten und Grenzen sowie Risiken und Gefahren der Disease Interception umfassendes Wissen haben, das sie ihren Patienten vermitteln können. Wichtig ist aber auch, dass die Patienten darüber hinaus Zugang zu validen und verständlichen Informationen haben, die ihnen dabei helfen können, zu einer Entscheidung zu kommen. Hier können beispielsweise digitale Medien zur Vermittlung von Gesundheitskompetenz einen höheren Stellenwert einnehmen.

Sehen Sie einen besonderen Aufklärungsbedarf für Betroffene/Patienten (z.B. im Arzt-Patienten-Gespräch) durch Disease Interception-Konzepte (z.B. für ein besseres Verständnis von Risiko und/oder Wahrscheinlichkeit)?

Patienten sind in der Regel keine Statistiker. Oftmals werden Risiken individuell sehr unterschiedlich beurteilt. Blanke Zahlen helfen also wenig. Die Medizin steht damit vor der Herausforderung, Wissen um Risiken und Wahrscheinlichkeiten, Chancen und Gefahren zu vermitteln. Das kostet natürlich Zeit. Aber es ist Zeit, die wichtig ist und aufgebracht werden muss, wenn wir von mündigen Patienten eine gut informierte selbstbestimmte Entscheidung treffen lassen wollen.

Welche gesundheitspolitischen Fragen ergeben sich aus Ihrer Sicht im Zusammenhang mit Disease Interception darüber hinaus?

Der Ansatz Disease Interception verspricht eine Welt ohne Krankheitsleiden. Wir stehen vor der Frage, ob diese Hoffnung tatsächlich real werden kann – und was sie uns kosten wird. Wird die Politik es schaffen, die richtigen Weichen zu stellen, die auf der einen Seite Sprunginnovationen in der Gesundheit ermöglichen und diese auf der anderen Seite für alle Betroffenen finanzierbar halten?

„Das Gesundheitssystem muss sich weniger auf die kurative Tätigkeit, mehr auf die Vorbeugung ausrichten“

Interview mit Franz Knieps

Wenn Sie den Begriff Disease Interception hören, was verbinden Sie spontan damit?

Am Anfang konnte ich mir darunter gar nichts vorstellen, der Begriff war mir absolut unbekannt. Auch wenn mir der Ansatz dahinter seit vielen Jahren, eigentlich Jahrzehnten vertraut ist. Wir haben immer wieder darüber debattiert, ob es denn richtig sein kann, den Schwerpunkt im Gesundheitswesen auf die kurative Versorgung zu setzen und dafür faktisch weit über 90 Prozent der Mittel auszugeben, anstatt weit stärker auf Prävention und Früherkennung zu setzen. Doch fehlte damals eines: Eine, oder besser, viele therapeutische Antworten. Diese scheinen nun ante portas zu stehen, wenn Pharmafirmen beginnen, ihre Forschungsabteilungen erforschen zu lassen, wie man irgendwann einmal Krankheiten behandeln kann, ehe die ersten sichtbaren Symptome auftreten. So etwas wird in ähnlicher Art in visionären Büchern beschrieben; wie beispielsweise in dem des Spiegel-Korrespondenten Tom Lutz, der aus dem Silicon Valley berichtet, und die Medizin der Zukunft beschreibt. Aber auch im Berlin Institute of Health wurde bereits darüber diskutiert. Nun haben



diese Konzepte anscheinend eine Konkretisierung erlebt. Auch ist ein eigener Begriff dafür geprägt worden, Krankheiten aufgrund einer frühen Diagnose bereits dann behandeln zu wollen, wenn sie noch gar nicht oder nicht ganz ausgebrochen sind.

Wo würden Sie denn Disease Interception einordnen? Ist es für Sie Prävention, Früherkennung, stratifizierte Medizin, personalisierte Medizin, genmarkerorientierte Medizin?

Sie enthält Elemente von all diesen Begrifflichkeiten. Ob Disease Interception schon jetzt eine neue Kategorie ist, wage ich zu bezweifeln. Aber

immerhin sprechen wir hier über ein Vorverlegen von kurativer Versorgung mit therapeutischen Antworten. Nur in dieser Dualität halte ich den Ansatz überhaupt für diskutabel. Unser Land mit Früherkennungs- und Screeningprogrammen zu überziehen, hinter denen nichts folgt, würde die Idee kaputtmachen, bevor sie an den Start gegangen ist. Darum sollte man sich auch lieber zuerst auf ein, zwei Indikationsgebiete konzentrieren, bei denen man schon ziemlich weit ist, anstatt ein größeres Heilsversprechen hinauszuposaunen. Stattdessen muss man für seriöse Aufmerksamkeit sorgen, ansonsten besteht die Gefahr, dass eine solche Entwicklung abrupt abgeschnitten und für zehn oder noch mehr Jahre verbrannt wird. Ebenso wäre es anzuraten, zu schauen, wie andere Länder damit umgehen; beispielsweise was das NICE in England, das Karolinska in Schweden oder die HAS in Frankreich macht. Auch wird es interessant sein zu erfahren, wie sich gute Krankenversicherungsteilsysteme in den USA positionieren, wie etwa Kaiser Permanente, Intermountain Healthcare oder die Veterans Affairs Administration, die am ehesten mit der deutschen Krankenversicherung vergleichbar ist.

Auf alle Fälle dürfte dieser Ansatz mit dem klassischen Krankheitsbegriff des SGB V kollidieren.

Stimmt. Weil der im Sozialgesetzbuch eingeführte Krankheitsbegriff ein unbestimmter Rechtsbegriff ist. Dieser

wurde zwar in vielen Jahrzehnten der Rechtsprechung immer weiter konkretisiert, geht aber davon aus, dass es erste Symptome geben muss. Von einer – mit einer wie auch immer gear teten Wahrscheinlichkeit – drohenden Erkrankung geht das Recht bis heute, von ansatzweisen Ausnahmen einmal abgesehen, nicht aus.

Es gibt bereits Ausnahmen?

Zumindest gibt es die beim Ansatz der Vorsorgeuntersuchungen und dem neuen gesetzlichen Anspruch für die HIV-Präexpositionsprophylaxe PrEP, mit der vorbeugend die HIV-Infektionsrate für Menschen mit erhöhtem Ansteckungsrisiko gesenkt werden soll. Doch *Krankheitsprophylaxe* ohne Krankheit kommt im Sozialgesetzbuch bisher nicht vor. Wenn man das ermöglichen will, müsste man das SGB V umgestalten.

Man könnte sich auch an den § 136 halten, mit dem bereits Companion Diagnostics eingeführt worden sind.

Für eine erste Versuchsphase mag das funktionieren. Doch wenn am visionären Ansatz dieser Disease Interception wirklich etwas dran sein sollte, und er in große Indikationsbereiche wie den der Onkologie Einzug halten würde, müssten auch die Grundlagen des SGB V geändert werden.

Welche zum Beispiel?

Zuallererst den bereits erwähnten § 11 SGB V, der den Krankheitsbegriff ins

SGBV einführt – dies allerdings recht offen. Hier müsste der Krankheitsbegriff spezifiziert und sozusagen nach vorne erweitert werden. Will heißen: In die Vorstadien und sogar noch bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Krankheit noch gar nicht ausgebrochen ist.

Dann würde man in einem Gesetzesparagrafen auf einmal über aufgrund von Wahrscheinlichkeiten drohende Erkrankungen sprechen.

In der Tat. Darum ist das ganze Konzept noch an vielen Stellen diskussionswürdig, was schon bei einer ganz grundlegenden ethischen Frage beginnt: Dürfen Menschen wegen einer solchen Vision gescreent werden und dann die Information erhalten, dass sie ein bestimmtes Risiko in sich tragen? Obwohl sie das eigentlich gar nicht wissen wollen?

Bisher gehen wir davon aus, dass jeder Mensch das Recht auf Nichtwissen hat.

Was manchmal auch als das Recht auf Unwissenheit bezeichnet wird. Das leitet jedoch zu einer weiterführenden Frage über: Welche Konsequenzen wären zu ziehen, wenn eine absichtliche Unwissenheit in eine Erkrankung mündet, die teure Behandlungs- und Folgekosten verursacht? Bisher ist es so, dass das Sozialrecht nicht danach fragt, warum jemand erkrankt ist. Jeder hat zwar die Pflicht, alles zu tun, um sich gesund zu erhalten, doch wird das Gesetz nie in dem Sinne konkret, dass

„Man könnte diesen visionären Ansatz wie bei der Antibiotikaforschung sogar als eine gesamtgesellschaftliche, obendrein supranationale Aufgabe verstehen.“

daraus etwaige Konsequenzen abgeleitet werden können – weder für die persönliche Übernahme der Behandlungskosten noch für den Erwerb eines Wissens der Risiken, die jeder in sich trägt, aber auch nicht dafür, etwas gegen das wahrscheinliche Eintreten dieser Risiken tun zu müssen.

Wo müsste das Sozialgesetz außer im § 11 SGB V nachgeschärft werden?

Ich denke nicht, dass Eingriffe in das Fünfte Buch des SGB reichen werden. Man könnte diesen visionären Ansatz wie bei der Antibiotikaforschung sogar als eine gesamtgesellschaftliche, obendrein supranationale Aufgabe verstehen, was ein recht kompliziertes, zudem sehr langwieriges Unterfangen ist. Einfacher wird es sein, sich zu fürderst zu überlegen, an welcher Stelle eine generelle Öffnung des Rechts in Bezug auf eine Definition des Krankheitsbegriffs möglich wäre und wie dieser dann Schritt für Schritt im Rahmen der Behandlungsmöglichkeiten bei bestimmten Indikationen eingeführt und dann natürlich auch in der Versorgung evaluiert werden kann. Zwingende Voraussetzung dafür wird es jedoch sein, dass es nicht nur dia-

agnostische Möglichkeiten, sondern auch effiziente Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Darum redet man bei Disease Interception – Stand heute – über einen Zeitraum von fünf, zehn oder auch fünfzehn Jahren.

Ich finde eine solche inhaltliche Vorbereitungsebene auf eine irgendwann einmal kommende Entwicklung, ob sie nun in fünf, zehn oder auch erst in fünfzehn Jahren eintreten mag, sehr vorausschauend. Auch ist es gegenüber allen Stakeholdern im Gesundheitssystem überaus fair und für die Pharmaindustrie schon erstaunlich vorausblickend, sich heute mit einer Utopie zu befassen, die vielleicht eines Tages wahr werden wird: der alte Menschheitstraum von einem langen Leben ohne Krankheiten und Behinderungen. Wenn die Kombination von früher Diagnostik und darauf aufsetzender zeitiger Behandlung dazu führen sollte, dass unnötiges Leid vermieden wird, wäre das ein großer gesamtgesellschaftlicher Fortschritt.

Den sich eine moderne, gut situierte Gesellschaft auch leisten kann?

Wünschen auf jeden Fall. Doch ob der Wunsch finanzierbar sein wird, weiß ich nicht. Ich kann mir bislang noch nicht einmal eine grobe monetäre Dimension vorstellen, in der sich ein solcher Ansatz bewegen könnte: Kostet Disease Interception 1, 10 oder 100 Milliarden Euro mehr? Von

der Antwort dazu wird natürlich auch die Frage abhängen: Wer bezahlt das? In Deutschland kann ich mir nicht vorstellen, dass eine derart massive Intervention von der individuellen Zahlungsbereitschaft des Einzelnen abhängen wird.

Was ganz automatisch in eine Zwei- oder Dreiklassenmedizin münden würde.

Das wird keine Politik keiner Koalition durchhalten und auch niemand vertreten wollen, der in Deutschland politische Verantwortung trägt.

Wenn man über ein grundlegendes Finanzierungsmodell nachdenkt, kommt man sehr schnell auf das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz. Wäre denn das AMNOG – Stand heute – überhaupt dafür ausgelegt, einen derartigen Paradigmenwechsel wie Disease Interception – zu bewerten?

Ganz klar: Das AMNOG kann es nicht. Um den Ansatz von Disease Interception bewerten zu können, braucht man Studien, die irgendwo zwischen 5 und 15 Jahren laufen müssen. Damit ist jede frühe Nutzenbewertung von vorneherein obsolet. Die im AMNOG praktizierte „frühe Nutzenbewertung“ fußt darauf, dass man in Phase-2-Studien erkennt, dass ein Wirkmechanismus zu funktionieren scheint, um – wenn die Nutzen-Risiko-Abwägung ethisch vertretbar ist – eine doppelt verblindete, randomisierte Phase-3-Studie zu starten. Die posi-

tive Entscheidung der Zulassungsbehörden vorausgesetzt, wird dann ermittelt, ob das neue Medikament einen Zusatznutzen gegenüber dem Behandlungsstandard hat. Angesichts der Studiendauer von Phase-3-Studien würde so ganz zwangsläufig ein großer Teil der Bevölkerung von den Segnungen dieser Innovation außen vor gelassen werden.

Was gerade bei einer Sprunginnovation mit vielleicht sogar einer Art Heilungscharakter ethisch höchst bedenklich ist.

Darum wird beginnend mit der fachlichen Diskussion über Disease Interception die ganze Systematik des AMNOG auf dem Prüfstand stehen müssen.

Passt denn Disease Interception überhaupt in die Schmalspur-Ökonomie des AMNOG?

Absolut nicht. Ich habe mich schon immer dafür ausgesprochen, den Wirtschaftlichkeitsbegriff nicht so eng auf SGB V-bezogene Leistungen zu verstehen. Das wird jedem einleuchten, der das System der aufeinander aufbauenden Sozialgesetzbücher kennt. Wenn aufgrund einer GKV-Leistung Arbeitsunfähigkeits-Tage oder eine drohende Frühverrentung vermieden werden, hat zwar das Gesundheitssystem nichts davon, dafür werden aber der Arbeitsmarkt und die Betriebe sowie die Rentenversicherung – und damit die Gesamt-Gesellschaft – entlastet.

Was halten Sie vom Einsatz des Studiendesigns der Randomized Controlled Trials?

RCT werden im Bereich der Disease Interception eher nicht funktionieren. Auch wird man im Erfolgsfall schnell an die von der Ethikkommission gesetzten Grenzen kommen. Zudem laufen RCT eher kürzere Zeiträume, während wir hier über ganz andere Zeiträume reden werden. Auch werden Ländergrenzen keine Bedeutung mehr haben.

Weil Nutzen Nutzen ist, egal in welchem Land?

Der nationale Weg ist bei Nutzenbewertungen eigentlich der falsche. Ein Nutzen kann nicht anders in Finnland sein als in Deutschland oder in Frankreich. Natürlich können darauf aufbauende Erstattungssysteme und Preisverhandlungen anders geregelt werden, doch wird die Nutzenbewertung über kurz oder lang in Richtung EMEA abwandern.

Wenn man sich denn auf einen ausreichend starken Evidenzkörper einigen würde, wie ihn der G-BA-Vorsitzende, Professor Hecken, in Sachen europäischer Nutzenbewertung einfordert.

Da hat sich sogar Herr Hecken bewegt: Von einer starken Ablehnung bis hin zu einer Evidenzdebatte. Genau dafür gibt es ja die EBM. So unterschiedlich können die Auswirkungen wohl nicht sein. Außerdem ist es Pharmaunternehmen einfach nicht zuzumuten, dass

sie ein Produkt x-mal bewerten lassen müssen, und dann in Deutschland auch noch andere Kriterien an die Studien angelegt werden als beispielsweise in Frankreich oder Großbritannien.

Ein Problem ist unter anderem die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vielleicht in Deutschland aus bestimmten Gründen durchaus bewusst gefasst wird.

Das ist für mich ein Auslaufmodell. HTA läuft in Richtung Europa.

Da brauchen wir uns nicht länger über eine etwaige Weiterentwicklung von AMNOG zu streiten.

Eigentlich nicht. Jedenfalls nicht über den Teil Nutzenbewertung. Deren Teil Preisverhandlung wird weiterhin eine nationale Angelegenheit bleiben, was auch richtig ist.

Wobei der unparteiische Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschusses, Prof. Hecken, dazu sagt, dass, wenn man schon vorher den falschen Anker setzt, nachher die Preisverhandlung anders ausgehen wird.

Das ist auch so. Es war schon eine sagenhafte Konstellation, dass ausgerechnet ein FDP-Minister das AMNOG eingeführt hat, weil er – von der Bild-Zeitung dazu ermutigt – ein Gewinnerthema brauchte. Wenn wir das unter Ulla Schmidt versucht hätten, hätte die Union gegen diese Form von Kommunismus die Bundeswehr zum Einsatz im Inneren aktiviert.

Nun bringt das Bundesgesundheitsministerium mit dem kommenden GSAV die anwendungsbegleitende Datenerhebung ins Spiel.

Und damit die Möglichkeit, Innovationen, bei denen die bisher vorgelegten Studiendaten zwar noch nicht ausreichen, die aber aufgrund ihrer zu erwartenden Innovationskraft dennoch so früh wie möglich ins Gesundheitssystem eingebracht werden sollten frühzeitig anzuwenden und weiter zu erforschen.

Das dann wahrscheinlich in geeigneten Kompetenzzentren, in denen auf hohem Niveau die entsprechende Evidenz evaluiert werden kann.

Ich bin ziemlich davon überzeugt, dass es genauso kommen wird. Wir haben als BKK-Dachverband erst kürzlich den Vorschlag für einen sogenannten „Fast Track“ eingebracht, dem ähnliche Überlegungen zu Grunde liegen. Grund für diesen Vorstoß ist es, dass bei neuen Produkten oder neuen Therapieformen die Methodenbewertung im G-BA zwischen zwei und sieben, mehrmals sogar acht bis zehn Jahre dauert. In einer immer mehr digitalisierten Welt, in der die Produkthalbwertszeit in einstelligen Jahresräumen zu messen ist, ist dieses mehrjährige Bewertungsverfahren antiquarisch. Deshalb schlagen wir eine Art Überholspur vor, die nach einer vorgeschalteten Sicherheitsprüfung eine erste kurze und schnelle Risikobewertung durchführt. Verläuft die Nutzen-Schaden-Bewertung posi-

tiv, kann sich der G-BA im Schnellzugverfahren innerhalb nur eines halben Jahres zwischen zwei Wegen entscheiden: Entweder eine studienbegleitende Datenerhebung oder einen risikobehafteten Ansatz, bei dem das in Markt bringende Pharmaunternehmen seine Innovationen auf eigene Gefahr einsetzen kann.

Das wird bei Medizintechnik funktionieren, aber ...

... kann genauso gut bei jeder anderen Behandlungsmethode eingesetzt werden. Auch für Disease Interception wäre – gesetzt den Fall, es gäbe nicht nur Diagnostik, sondern auch therapeutische Antworten – ein Fast Track möglich.

Wenn die grundlegende Evidenz stimmt.

Davon gehe ich einmal aus, ohne die wäre das Ganze wirklich sinnlos. Doch wird man abgesehen von einer möglichst hochstehenden Evidenzlage auch noch ganz viele andere Fragen beantworten müssen.

Wobei noch keiner weiß, wie die anwendungsbegleitende Datenerhebung funktionieren soll. Gibt es da Ihrerseits Vorschläge?

Wir wollten schon immer aus dieser Null-Eins- oder Schwarz-Weiß-Logik heraus. Doch leider geben die Zulassungsstudien das nicht her, da wir zum Zeitpunkt der Inmarktbringung eigentlich viel zu wenig wissen, wie ein

„Man muss sich in der Richtlinie auf bestimmte Standards einigen, wozu sicher auch das Methodenbewertungspapier des G-BA fortgeschrieben werden muss.“

Wirkstoff in der Allgemeinanzwendung tatsächlich funktioniert. Darum soll die begleitende Datenerhebung diese Evidenzlücke schließen und damit den Fast-Track-Ansatz abrunden. Darum müssen beide Instrumente als eine große Einheit verstanden werden. Wenn man die Einführung der Disease Interception dann auf geeignete Kompetenzzentren beschränkt, die den damit einhergehenden Forschungsaufwand auch leisten können, ist das auch handhabbar. Dazu muss man sich in der Richtlinie auf bestimmte Standards einigen, wozu sicher auch das Methodenbewertungspapier des G-BA fortgeschrieben werden muss. Aber das ist alles keine Hexerei, so etwas kann man schaffen.

Wenn man es denn möchte.

Wenn nicht, wird irgendwann das Wollen von oben diktiert werden.

Weil die Agenda der Politik von der gesellschaftlichen Erwartung getrieben wird?

Sicher. Dafür werden die Politiker doch gewählt. Sie sollen Antwort geben auf Fragen, die die Bevölkerung an die gesellschaftliche Leistungsfähigkeit – in diesem Fall des Gesundheitswesens

– stellt. Darum wird der Erfolg einer Vision wie die der Disease Interception von der gesellschaftlichen Aufmerksamkeit abhängen, die ihr zuteil wird.

Wenn Publikumsmedien auf solche Themen losgelassen werden, kommt doch gleich ein Heilsversprechen in die Welt.

Darum sollte man das Thema von Beginn an sachlich-realistisch in der Fachöffentlichkeit diskutieren, zeitgleich für eine ausreichende Evidenz sorgen und dann erst an die Öffentlichkeit treten.

Eine schöne Vision reicht halt nicht.

Davor würde ich die Politik auch warnen. Und zwar nicht, um Geld zu sparen, sondern schlicht und einfach, um Enttäuschung und falsch-positive Befunde und ähnlich Negatives zu vermeiden.

Es ist schon diskussionswürdig, wenn Gesundheitsminister Jens Spahn eine Art Heilsversprechen in der Onkologie in den Mund nimmt.

Wenn er kein neues Gesetz hat, sucht er andere Themen, die ihn manchmal in die Bredouille bringen. Man braucht eben immer wieder eine gute Story, denn ohne erfolversprechendes Storytelling geht es heutzutage nicht mehr. Politik wie Gesellschaft brauchen einfache stimmige Bilder, anders läuft das nicht. Und schon gar nicht, wenn man die falschen Bilder in den Köpfen erzeugt.

Oder die richtigen am falschen Ort. Was nützt es in der politischen Debatte, wenn tolle Artikel auf Englisch im „British Medical Journal“ veröffentlicht werden.

Darum ist ein Medium wie „Monitor Versorgungsforschung“ ganz wesentlich gefragt, an dieser Translation mitzuwirken, eine Aufgabe, die er seit mehr als einer Dekade auch sehr gut erfüllt.

Danke für das Lob. Doch lebt Translation – wenn wir an Disease Interception denken – von Fragen und deren evidenter Beantwortung.

Fragen gibt es viele, und je länger man darüber nachdenkt, sicher auch immer mehr, wie etwa: Wer ist die Risikogruppe? Wie wird das Risiko definiert? Wie geht man mit jenen um, die ihr Recht auf Nichtwissen geltend machen? Wie zuverlässig ist die Diagnose-Wahrscheinlichkeit? Wie hoch ist das Wirkungs-/Nebenwirkungspotenzial?

Die Frage der Wahrscheinlichkeit scheint eine der Hauptfragen zu sein.

Aber sicher auch eine der am schwierigsten zu beantwortenden. Grundlegend wird sein, dass es auf Basis einer hohen, durch eine Diagnose zu Tage tretenden Wahrscheinlichkeit, eine erfolgreiche Behandlung geben muss. Doch wird diese Therapie nicht mit übergroßen oder auch nur unüberschaubaren Nebenwirkungen einhergehen dürfen, weil die Behandlung eben nur auf einer bloßen Wahrscheinlichkeit beruht.

Was ist mit falsch-positiven Diagnosebefunden?

Das ist fundamental. Die Problematik falsch-positiver Bescheide kennen wir seit langem aus weiten Teilen der heutigen Diagnostik, vor allem in der Onkologie.

Speziell bei der Mammografie.

Stimmt, hier sind die falsch-positiven Befunde im Zweifel noch wesentlich schlimmer als die wirklich positiven.

Nun sind wir bei einem eigentlich rein statistischen Problem angelangt: Ab welcher Wahrscheinlichkeit ist es sinnhaft zu intervenieren? Ab 10 oder 20 Prozent Wahrscheinlichkeit. Über einer 10-prozentigen Basiswahrscheinlichkeit? Oder erst bei 50 Prozent?

Diese Festlegung muss entweder die Gesellschaft für sich oder die Fachgesellschaft für die betroffene Population treffen.

Im Zweifel vielleicht sogar die Politik?

Ich weiß nicht, ob der Gesetzgeber oder das BMG – trotz aller demokratischen Legitimierung – die qualifizierteste Stelle ist, um so etwas zu tun. Ich war bekanntlich früher Leiter der zuständigen Fachabteilung im BMG, die damals für alle Themen rund um den G-BA gerade einmal drei Mitarbeiter bereitstellen konnte: zwei Medizinerinnen und einen Ökonomen. Allein aus dieser Erfahrung kann ich mir nicht

vorstellen, dass irgendwelche Detailfestlegungen durch das BMG erfolgen können oder erfolgen sollten.

Wer sollte oder könnte es denn tun?

Jedwede fachlich qualifizierte Vorbereitung wird vom G-BA erledigt werden müssen, der natürlich wiederum die unabhängigen Institute damit beauftragen kann. Der Bundesausschuss ist aber auch deswegen der richtige Ansprechpartner, weil hier alle wichtigen Stakeholder vertreten sind: Diejenigen, die es bezahlen müssen, diejenigen, die es anwenden können und dazu die Patientenvertreter, die ihre Stimme in die Waagschale werfen können.

Auch wenn sie kein Stimmrecht haben.

Die Zahl der Beschlüsse, die gegen das ausdrückliche Votum der Patientenvertreter getroffen wird, konvergiert gegen Null.

Was ist mit den Fachgesellschaften?

Man braucht ganz dringend das Fachwissen der Fachgesellschaften. Letztlich wird der Gesamterfolg einer derartigen Innovation davon abhängen, wie erfolgreich die jeweilige Behandlungsalternative und wie hoch ihr Nutzen-Risiko-Potenzial wirklich ist.

Zum Beispiel?

Stellen wir uns einmal eine Behandlungsalternative vor, die ein geringeres Risiko und eine nebenwirkungsarme Anwendung erzeugt. Wenn sie dann auch noch ziemlich preiswert ist, wird

ihr Erfolg so gut wie sicher sein. Wenn aber eine Behandlungsalternative ein hohes Risiko hat und zudem recht teuer ist, wird es schon schwieriger, eine solche Innovation durchzusetzen. Aber nicht unmöglich, denn nun wird es darauf ankommen, um welches krankheitsindividuelle Risiko und welchen womöglichen Schweregrad es sich handelt. Das Problem dabei ist, dass es keinen festen Grenzwert geben wird, den man über alles wird ziehen können.

Wie könnte man sich denn dem Thema Disease Interception überhaupt nähern?

Das Konzept wird erst dann Früchte tragen, wenn es nicht nur mehr in Studien erforscht wird, sondern es auch tatsächlich mehr entsprechende reale Anwendungsfälle gibt, bei denen man den Real-Life-Effekt messen kann. Darum wird wahrscheinlich eine Art Erprobungsregelung in das SGB V aufgenommen werden müssen. Erst im längeren Zeitverlauf wird man nachweisen können, wie effektiv diese Form der Krankheitsvermeidung wirklich ist, wie teuer die Versorgung tatsächlich ausfällt und ob sich die Hoffnungen einer frühen Intervention bezüglich Lebensqualität, Lebenszeit und auch Kostenersparnisse tatsächlich erfüllen.

Wobei diese Betrachtung dann SGB-übergreifend angestellt werden muss.

Aber sicher. Zuallererst wird man um das Zusammenwirken von Krankenversorgung, Prävention, Rehabilita-

tion und Pflege nicht herumkommen. Doch dann spielen auch Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung eine Rolle. Dabei gilt: Je mehr multisektorale Probleme und Befindlichkeiten adressiert werden, desto schwieriger wird das Ganze werden.

Kann man die eindimensionale Betrachtung, die im Falle des AMNOG obendrein eine einjährige ist, ändern, oder will man das nicht ändern?

Das wird vom Innovationswillen der Selbstverwaltung abhängen. Doch tun sich derzeit die Hauptakteure recht schwer damit. Die Gefahr der Erstarrung scheint schon recht nah, wenn mittlerweile die wahre Innovation oft aus der Politik kommt, die sie dem Gesundheitssystem quasi verordnet.

Wie sich am Beispiel der gematik zeigt, die das BMG zu 51 Prozent übernommen hat.

Ich habe es schon immer für falsch gehalten, das Setzen konfliktentscheidender Rahmenbedingungen der Selbstverwaltung zu überlassen. Doch hat sich damals der zuständige Staatssekretär mit dem Argument durchgesetzt, dass nur die eigene Entscheidungshoheit Akzeptanz im System schafft, während ich das Ganze für eine nicht lösbare Aufgabe für die Selbstverwaltung hielt. Der zweite Fehler war, dass man von Anfang an jedem Beteiligten ein Vetorecht gegeben hat und darüber hinaus immer ein Mehrheitsbeschluss gefordert war.

Wenn man nun an die zwei potenten Gruppierungen der Selbstverwaltung denkt: die Krankenkassen auf der einen und die Leistungserbringer auf der anderen Seite, beide gelten wohl nicht unbedingt als der Innovation letzter Schluss. Nun könnte man annehmen, dass weder Ärzte noch Kassen einem Ansatz wie Disease Interception positiv gegenüberstehen werden: Die einen verlieren womöglich Budgetanteile aus dem Morbi-RSA, weil Ausschüttungen an die Krankenkassen nur dann stattfinden, wenn bestimmte Krankheiten behandelt worden sind, und Ärzte nur dann Geld verdienen, wenn sie Einzelleistungen abrechnen.

Kassen haben jenseits des SGB V nur dann einen Daseinszweck, wenn sie ihr Sicherungsversprechen einhalten und dadurch Nutzen für ihre Mitglieder schaffen. Wenn man an den Ansatz von Disease Interception denkt, muss dann eben das Sicherungsversprechen erweitert werden: von einem derzeitigen Anspruch auf Krankenbehandlung, auf einen, bevor die Krankheit überhaupt da ist. Also auf einen Anspruch auf frühzeitige Diagnostik und eine – ich nenne das einmal so – präventive Therapie, die dann wieder von den Ärzten erbracht und abgerechnet werden kann. Man muss es halt nur wollen.

Wenn die gesellschaftliche Diskussion breit genug geführt wird, werden die Kassen ihre neue Rolle annehmen?

„Was sind gewonnene Jahre in guter Lebensqualität wert? Dieser Frage muss sich die Gesellschaft stellen.“

Sicher. Dann wären sie endlich keine Krankenkassen mehr, sondern im eigentlichen Sinne Gesundheitskassen. Das versuchen manche zwar schon heute zu sein, doch ist das eher ein Marketingansatz. Wenn sich dieses Konzept wirklich durchsetzen sollte, wird es einen Wandel im Selbstverständnis, aber auch einen Imagewandel und vor allem einen Aufgabenwandel des Gesundheitssystems mit sich bringen, das sich weniger auf die kurative Tätigkeit, sondern auf Vorbeugung wird ausrichten müssen.

Wird das denn finanzierbar sein, auch angesichts der Kosten, die vor allem in den letzten beiden Lebensjahren auftreten?

Gegenfrage: Was sind gewonnene Jahre in guter Lebensqualität wert? Dieser Frage muss sich die Gesellschaft stellen. Ich habe sie für mich ganz persönlich beantwortet: Ich will nicht an Schläuchen liegen und mit einer dritten Transplantation am Leben erhalten werden. Natürlich kann es sein, dass mein Lebenswille irgendwann so enorm hoch sein wird, dass ich das doch möchte, aber so wie ich das heute

vorhersehen kann, gefällt mir die Art von End-of-Life-Care, die wir derzeit in unserem System vorhalten, nicht.

Vielleicht sollten wir eher in ein Begin-of-Life-Care investieren, wenn es denn gelingt, das Problem der Krankheitskompression in den Griff zu bekommen.

Das wäre anzuraten. Wir beobachten doch derzeit zwei Erscheinungen gleichzeitig: In den unteren Schichten ein vermehrtes frühzeitiges Erkranken und Versterben, während in den besser gebildeten und besser verdienenden Schichten das Leben immer länger wird. Der große Skandal unserer Zeit ist es doch, dass die Lebenserwartung gut Verdienender zehn bis zwölf Jahre länger ist als die eines Straßenbauarbeiters.

Der oft gravierende Unterschied der Sterbezeiten lässt sich sogar in Großstädten wie Hamburg nachweisen.

Was uns auf den Zusammenhang zwischen sozialem Status und damit einhergehender Erziehung und dem Bewusstsein für ein gesundes Leben sowie dem generellen Zugang zu Versorgung bringt. Damit einher gehen wiederum Themen wie Sprache, Integration und Health Literacy.

Die Verbindung zur Disease Interception ...

... ist eine strukturerweichende. Es täte unserer Gesellschaft und insbesondere dem Gesundheitssystem ganz gut, intellektuell die Grenzen auszutesten,

indem man anhand eines Modells wie dem der Disease Interception diskutiert, wohin sich die Gesellschaft entwickeln will.

Sollte nicht der, der Visionen hat, zum Arzt gehen?

Ich antworte diesem Zitat von Helmut Schmidt mit einem von Peter Kirch, der in den 90-er Jahren Verwaltungsratsvorsitzender des AOK-Bundesverbandes war und einmal gesagt hat: „Wer das Ziel nicht kennt, für den ist jeder Weg der richtige.“ Jedes Ziel muss man darum aus einer möglichst starken Vision ableiten, was mehr als schwierig ist. Denn unser Gesundheitswesen ist einerseits sehr stark normativ aufgeladen, wobei andererseits der Alltagspragmatismus alles Störende wegzudrücken versucht.

Was wäre die Lösung?

Das System muss sich permanent neu legitimieren und hinterfragen. Wenn es das nicht macht, tritt eine sklerotische Erstarrung ein.

Da wundert es einen doch, dass es zwar einen Masterplan für die Energiewende, aber keinen für die Gesundheit gibt.

Ich bin gespannt, ob nicht ein ganz anderer Transmissionsriemen zum Erfolg führen wird.

Sagen Sie jetzt nicht Digitalisierung.

Doch. Sage ich. Die Digitalisierung wird – wie auch in anderen Branchen

– ganz zwangsweise zu erheblichen Veränderungen im Gesundheitswesen führen. Das beginnt beim Arzt-Patienten-Verhältnis, führt über das Verhältnis der Krankenkassen zu den Leistungserbringern und letztlich auch zu dem von der Politik zum System.

Was müsste denn getan werden, um die Veränderung, die noch kein Wert an sich ist, zum Positiven zu führen?

Es muss, wie auch bei Disease Interception, ein gesellschaftlicher Diskurs geführt werden: Wie soll unsere Zukunft aussehen? Wie wollen wir diese gestalten? Was sind die besten Rahmenbedingungen? Wieviel wollen wir

dafür ausgeben? Wollen wir den Prozess beschleunigen oder bremsen? All diese Fragen bedingen einen gesellschaftlichen wie politischen Konsens.

Was müsste man tun, um diese Idee aktiv zu befördern?

Ein, zwei Handlungsfelder konkret erforschen, ökonomische Modelle durchrechnen und begleitende Evaluationen beschreiben. Und dazu noch einige andere Fragen beantworten wie: Hilft da Big Data oder Real World Evidenz? Welche Studiendesigns sind zielführend, welche nicht? Das aber müssen Versorgungsforscher definieren, keine Juristen wie ich.

„Disease Interception: Schaden- und Nutzenpotenzial bleiben das Maß der Dinge“

Interview mit Prof. Dr. h.c. Herbert Rebscher

Wenn Sie an Disease Interception denken, welche Stichwörter kommen Ihnen ad hoc in den Sinn?

Krankheiten zu erkennen, bevor sie überhaupt entstehen. Aber auch an Präzisionsmedizin oder hier wohl besser: biomarkerbasierte Medizin. Im Endeffekt handelt es sich hier meines Erachtens um eine Weiterentwicklung der Companion Diagnostic, die aufgrund der heute schon möglichen Gendiagnostik eine immer frühere Intervention ermöglicht. Neu ist allerdings, dass diese frühe Intervention womöglich gar noch vor Auftreten der Krankheit geschehen kann, falls es denn irgendwann – was zu hoffen ist – die passenden therapeutischen Möglichkeiten geben sollte.

Ist Disease Interception damit nicht auch eine Art von Stratifizierung?

Wer vor 100 Jahren in ein Krankenhaus ging, wurde quasi vom Pförtner stratifiziert: Wer humpelt, rechts in die Orthopädie, wer sich den Bauch hält, nach links in die Innere. Heute ist – bildlich gesprochen – nahezu jeder ernsthafte Arztkontakt mit Diagnostik, Labor oder Radiologie verbunden. Über kurz oder lang eben mit einer Gensequenzierung, die aufgrund von immer mehr bekannten Biomarkern



eine immer bessere, in diesem Falle auch eine immer frühere Präzisionsmedizin erlaubt.

Warum nicht personalisierte Medizin?

Jeder Arzt betreibt seit Hippokrates eine personalisierte Medizin. Das ist quasi das Wesen der Medizin an sich. Seit jeher wird die Bedarfslage eines ganz individuellen Patienten geklärt, dessen Symptome diagnostiziert und darauf aufbauend Therapiealternativen ausgesucht und angewandt. Das ist ganz normales Arzt-Sein. Deshalb bin ich froh, dass sich der Begriff der Präzisionsmedizin zumindest in soliden Gesprächskreisen etabliert hat.

Sie beschreiben eine Entwicklung von der personalisierten Medizin, die auf der tradierten Anamnese – angefangen beim Arztgespräch, über die Abfrage der Patientenschilderung bis zur körperlichen Untersuchung mit Hand, Augen und Nase – basiert, über die Anfänge der Stratifizierung hin zur gendiagnostischen Ebene, die zu einer immer genauerer zielbasierten Therapie führt.

Doch ist diese zielbasierte Therapie noch eine Vision, wenn auch ein Ziel, das in der Regel mit einer gewissen Phasenverzögerung, der jede Innovation im Gesundheitswesen zu eigen ist, irgendwann erreicht wird. Dieser Gap von der Entwicklung und Inmarktbringung einer Innovation bis zur völligen oder zumindest teilweisen Marktdurchdringung ist völlig normal.

Clinical Inertia nennen Kritiker das.

Dieser Gap zwischen dem, was wir diagnostisch sehen können, aber mangels therapeutischer Alternativen oder der Trägheit der Systempartner zu keinen oder ungenügenden Konsequenzen führt, ist in der Gesundheitsökonomie und der Gesundheitssystemwissenschaft immer wieder beschrieben worden. Dabei ist dieser Zeitversatz an sich gar nichts Negatives, wie es oft dargestellt wird, sondern eigentlich ganz natürlich und logisch: Erst muss man das Problem erkennen, dann drei, vier, fünf oder noch mehr Jahre erforschen, um dann im besten Falle einen darauf basierenden Wirkmechanis-

mus zu finden. Dann erst – nach der Durchführung kontrollierter Studien und Zulassung – kann die Markteinführung beginnen. Deren Erfolg hängt in hohem Maße von der gelungenen Darstellung der vorhandenen Evidenz und natürlich auch dem Beharrungsvermögen all jener ab, die eine Innovation erkennen, sich zu eigen machen und dann umsetzen könnten. Darum sollte man solche Innovationen nie erfolgsheischend kommunizieren und mit irgendwelchen Heilsversprechen konnotieren, sondern immer nur als das darstellen, was es ist: die Möglichkeit, auf Basis neuen Wissens eine neue Therapiealternative zu generieren.

Noch nie ist ein Mensch von der Diagnostik allein gesünder geworden.

Doch besteht zumindest die Möglichkeit, dass sich das in Zukunft einmal ändern könnte, wenn aufgrund einer immer differenzierteren Diagnostik eines Tages neue therapeutischen Antworten gefunden worden sind.

Etwa Diagnostik des reinen Wissens wegen?

Biomarkerbasierte Tests generieren heute das Wissen von morgen, weil sie der Forschung wichtige Entwicklungsansätze liefern. Doch fehlen zugegebenermaßen in vielen Bereichen noch die passenden therapeutischen Antworten. Wenn man jedoch die heute schon möglichen Tests nicht durchführen würde, würde es diese Antworten nie geben. Darum ist jede

entwickelte Gesellschaft gut beraten, wenn sie – bei aller gebotenen Vorsicht – solche Innovationen auf Basis einer evidenten Datenlage analysiert, die Schaden-Nutzen-Relation abwägt und – wenn die Werteabwägung positiv ausfallen sollte – aktiv fördert.

Ab wann sollte sich eine Gesellschaft mit einem derartigen Thema auseinandersetzen?

Menschen, vor allem von Krankheiten betroffene, sind da belastbarer als die Politik denkt. Wenn unsere Gesellschaft – wie kürzlich in der Onkologie geschehen – sogar eine Art Heilsversprechen von einem Gesundheitsminister aushält, wird sie auch die Diskussion um eine Innovation wie Disease Interception verstehen. Wichtig ist allerdings, dass man ehrlich bleibt und ganz offen erklärt, wo man steht, aber keine vorschnellen und dann meist falschen Versprechungen macht. Es nützt niemandem, wenn irgendwann im großen Stil Biomarkertests durchgeführt werden sollten, welche die getesteten Personen nur in Unsicherheit versetzen, weil der therapeutische Nihilismus noch nicht beseitigt ist. Solche Breiten-Screenings sind erst dann sinnhaft, wenn eine, auf einem Biomarker basierte, therapeutische Konsequenz erforscht, zugelassen und verfügbar – sprich für alle erstattbar – ist.

Für alle Menschen deshalb, weil es das Menschenrecht auf Gesundheit gibt, wie es die Weltgesundheitsor-

„Wenn unsere Gesellschaft – wie kürzlich in der Onkologie geschehen – sogar eine Art Heilsversprechen von einem Gesundheitsminister aushält, wird sie auch die Diskussion um eine Innovation wie Disease Interception verstehen.“

ganisation (WHO) postuliert, indem sie das „Recht, gesund zu sein“ einfordert, was auch bedeutet, dass allen Menschen der Zugang zur Gesundheitsversorgung ermöglicht werden muss?

Das WHO-Menschenrecht ist ein sehr hoch stehendes Recht. Ich beziehe mich auf den verfassungsrechtlichen Anspruch auf gesundheitliche Versorgung, der sich aus dem Gleichheitsgrundsatz aus Art. 3 Abs. 1 des Grundgesetzes ergibt. Dieser Artikel sorgt unter anderem auch dafür, dass hierzulande die Zwei-Klassen-Medizin zwar immer wieder von Kritikern – hauptsächlich bei Themen rund um die Terminvergabe – thematisiert wird, aber eigentlich durch den allgemein verbindlichen, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten Leistungskatalog der Krankenkassen ausgeschlossen ist.

Dennoch gibt es die Zwei-Klassen-Medizin.

Sicher, aber nur weil es Zusatzleistungen gibt, mit denen Individuen recht unterschiedlich umgehen. Genau darum stehen alle einigermaßen evidenten diagnostischen Möglichkei-

ten – oft als IGeL-Angebote – jedem offen. Über den Sinn solcher Angebote mag man sich streiten, doch werden sie individuell selbst bezahlt und gehören darum in die Selbstverantwortung jedes Menschen.

Was aber doch zur Zwei- oder Mehrklassen-Medizin führt, weil sich solche Angebote die einen leisten können, die anderen nicht.

Sicher ist das so. Die einen wollen und können sich eine solche Form der Sicherheit kaufen, die anderen wollen oder können es rein finanziell nicht, was zu einem schichtenspezifisch extrem ungleich verteilten Gesundheitsstatus führen kann. Das mündet in unserem Kultursystem in eine nicht ertragbare Situation, weil es bei uns nicht hinnehmbar ist, dass der Reiche etwas kann und macht, und der Ärmere eben nicht.

Ein Beispiel?

Man hätte schon vor Jahren die Ganzkörpergenomanalyse einführen können. Entweder als Privatleistung, was zu der oben angeführten schichtenspezifischen Problematik führen würde, oder als Kassenleistung. Hier muss die Systemebene entscheiden, ab welcher Wahrscheinlichkeit eine Diagnostik oder eine Intervention vom GKV-System finanziert werden muss oder nicht. Zudem braucht man für diese Entscheidung einen klaren Evidenzbeweis sowie das sorgfältige Abwägen von Schaden und Nutzen, was nicht immer so

offensichtlich ist, zumindest, wenn das Ganze mit invasiven oder minimal-invasiven Biopsien verbunden ist. So war beispielsweise früher das Risiko, bei einer Darmkrebsspiegelung Schaden zu verursachen, viel höher als das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken. Heute ist das anders, weil Darmkrebsspiegelung wohl die bestbelegte Screeningstrategie ist, die wir derzeit auf dem Markt haben. Ähnliches gibt es aber auch bei falsch-positiven Befunden durch das breite Mammografie-Screening. Die Diskussion darüber führte aktuell dazu, dass in einigen Schweizer Kantonen das breite Screening abgeschafft ist und nur noch bei Risikopopulationen eingesetzt wird.

Weil Schaden nicht erst dadurch verursacht wird, dass eine Frau wegen eines falsch-positiven Mammografie-Befunds biopsiert oder ihr sogar eine Brust amputiert wird.

Das ist nun wirklich der Worstcase des Mammografie-Screenings. Doch beginnt Schaden schon bei durch falsch-positive Befunde ausgelösten persönlichen Konsequenzen wie psychischen oder depressiven Störungen, unnötigen Ängsten und dadurch indizierten Behandlungen. Jemanden mit der falschen Aussage zu konfrontieren, er sei womöglich an Krebs erkrankt, ist eine leichtfertige Botschaft. Deswegen: höchste Vorsicht bei populationsorientierten Vorsorge-Angeboten, und seien sie noch so gut gemeint. Genau darauf lassen sich doch die Problemlagen

eigentlich aller Screenings an sich risikoloser Gesamtpopulationen zurückzuführen, die lediglich mit bestimmten soziografischen Merkmalen wie Alter und Geschlecht korreliert werden.

Was wäre die bessere Lösung?

Ein risikobezogenes Screening-Angebot, das auf einer sehr stabilen evidenzbelegten und einem überragend nützlichen Kosten-Risiko-Verhältnis fußt. Damit werden nur diejenigen getestet, die entweder bestimmte Risikoträger sind, und/oder familiäre Dispositionen und genetische Dispositionen aufweisen. Wobei es wohlgemerkt für alle mit Diagnostik entdeckbaren Biomarker noch keine therapeutischen Konsequenzen gibt, schon gar nicht in der Kategorie „Heilung“.

Zählen Sie hierzu auch Uralt-Verfahren wie Blutdruck- oder Blutfettmessung?

Die nicht. Die zählen, eben weil es therapeutische Konsequenzen gibt, schon lange zur Routineuntersuchung und sind Bestandteil des Leistungskataloges der GKV. Bei auf Dauer erhöhtem Blutdruck erhält der Betroffene ab einem gewissen Wert Blutdrucksenker, bei erhöhten Blutfetten Lipidsenker. Das sind seit vielen Jahrzehnten eingeübte und auch funktionierende Verfahren.

Aber auch nur auf statistischer Basis.

Sicher. Es ist überhaupt nicht individuell evident, dass ein Mensch, wenn er

einen Blutdruck von dauerhaft 140 zu 100 hat, einen Herzinfarkt bekommt, wenn er keine Blutdrucksenker nimmt. Er hat statistisch zwar ein erhöhtes Risiko, was alles andere als eine Eindeutigkeit ist. Doch wer möchte denn die Verantwortung dafür übernehmen, was passiert, wenn ein Mensch keine blutdrucksenkenden oder lipidsenkenden Mittel erhält? Darum sind diese Uralt-Diagnoseverfahren mit vorhandener therapeutischer Konsequenz, die sich zudem innerhalb des im SGB definierten Krankheitsbegriffs bewegen, auch kein Problem.

Doch im Endeffekt bereits eine Art oder zumindest der Beginn von Disease Interception.

Indes eine auf ganz einfache Weise, weil bekannt ist, dass – wenn diese Werte über längere Zeiten entgleisen – zwangsläufig Nachfolgekomplikationen eintreten werden.

Trotz dieses eindeutigen Nutzenversprechens muss das kein Mensch mitmachen, wenn er das nicht will.

In vielen Lebensbereichen gibt es für Betroffene das sogenannte Prinzip des legitimen Nichtwissens. Niemand kann nun einmal gezwungen werden, Vorsorgeuntersuchung oder Präventionsmaßnahmen über sich ergehen zu lassen. Jeder Mensch darf sich dem verweigern und muss in unserem Gesundheitssystem – abgesehen von den Auswirkungen auf seine ureigene Lebenszeit und -qualität – noch nicht

einmal die monetären Konsequenzen dafür tragen. Das ist auch gut so.

Je früher eine Vorsorge- oder Präventionsmaßnahme oder ein Screening einsetzt, desto eher wird doch eine Intervention sinnvoll sein.

Gesetzt den Fall, es gibt sie, was meist nicht der Fall ist. Was macht denn ein Mensch, dem prognostiziert wird, dass er in den nächsten fünf, zehn oder auch fünfzehn Jahren eine ernsthafte, womöglich tödliche Krankheit bekommen wird, dessen Wahrscheinlichkeitsrisiko 20 oder auch 50% über dem Normalrisiko von 10% liegt? Man muss sich doch einmal das ganz praktisch vorstellen, was das für das private Leben bedeutet: Was fängt der Mensch mit der Information an? Die einen stürzen in den Alkohol ab, die anderen lassen sich scheiden, die dritten verkaufen ihr Haus, wieder andere bringen sich um oder gehen auf Weltreise, weil sie denken, sie würden sowieso bald sterben. Und dann tritt die große Ernüchterung ein: Die noch so hohe Wahrscheinlichkeit führt beim Einzelnen nicht zum Ausbruch der Krankheit, was nun einmal das Wesen aller statistischen Wahrscheinlichkeiten ist. Da sind wir bei der Schauspielerin Angelina Jolie, die sich einer Brust-Operation unterzog, weil sie sowohl ein familiäres Brustkrebsrisiko als auch einen zu hohen Markertest aufwies. Sie hat für sich ganz persönlich entschieden, dass ihr die Wahrscheinlichkeit, wirklich an Brustkrebs zu erkranken, zu

hoch erschien, obwohl sie zum Zeitpunkt dieser Entscheidung noch gar keinen hatte. Das kann aber immer nur eine ganz individuelle Einzelfallentscheidung sein, die richtig oder falsch sein kann. Sie darf jedoch nie als eine Systementscheidung von Dritten für einen Einzelnen oder eine Gruppe von Betroffenen getroffen werden.

Das sind wir bei der Frage, wie Menschen mit dem Risiko und der Wahrscheinlichkeit umgehen.

Vor allem mit den statistischen Wahrscheinlichkeits-Grenzwerten. Keiner weiß doch, welcher Grenzwert über einem Normalrisiko relevant ist. Sind es 10% über der Nullgrenze? 20? 60? 80? Oder gar 90%? Und dann liegt womöglich der Einzelfall doch genau innerhalb der restlichen 10% und die Krankheit bricht doch nicht aus.

Wie schätzt man denn das Krankheitsrisiko richtig ein?

Bei 50% würden wir würfeln. Andererseits kann es auch Sinn machen, schon bei einer 40-prozentigen Regen-Wahrscheinlichkeit einen Schirm mitzunehmen, andere machen das erst bei 60 oder 70%. Individualentscheidungen eben, die nicht auf die Systemebene übertragbar sind.

Ab wann beginnt denn Nutzen?

Wenn nach einer genetischen Untersuchung ein allgemeines Risiko zum Eintritt eines Schadens oder einer Erkrankung bei der Bevölkerung bei 10, 12,

15 oder auch bei 20 Prozent liegt, nach einer Sequenzierungsanalytik bei einem Betroffenen aber bei 60, 70, 80 oder noch mehr Prozent, ist der Nutzen wohl nicht von der Hand zu weisen. Doch derart akademisches Wissen allein reicht dem Patienten nicht, erst wenn diese Wahrscheinlichkeitswerte eine klinische Relevanz samt der nötigen therapeutischen Konsequenz aufweisen, entsteht patientenrelevanter Nutzen.

Was heute noch eine Vision ist.

Aber eine, die durchaus eintreten kann, wie beispielsweise die Alzheimer-Demenz. Bei dieser Indikation kann man heute schon absehen, dass es über kurz oder lang Biomarker geben wird, die eine frühzeitige Intervention mit noch zu entwickelnden Medikamenten ermöglichen. Wer diese Entwicklung beschreiten und – was sinnvoll wäre – womöglich sogar befördern will, dem muss auch klar sein, dass diese Art von Forschung den Zugang zu größeren Patientenkollektiven als bisher braucht. Vielleicht muss man sogar bereit sein, bei einer anfangs eng definierten Risikopopulation ein Screening-Verfahren auf das Risiko einer Alzheimer-Demenz durchzuführen. Wobei die Rekrutierung der Betroffenen sicher eine ethisch sehr herausfordernde Tätigkeit sein wird, weil es die für eine Behandlung nötigen therapeutischen Konsequenzen noch gar nicht gibt, die Testanten aber mit einem wie auch immer gearteten

„Forschung lebt davon, Krankheitsentitäten besser verstehen zu lernen, um irgendwann therapeutische Antworten zu finden.“

Testergebnis leben müssen. Das werden viele Menschen – was völlig verständlich ist – nicht mitmachen wollen; aber einige vielleicht doch, weil sie damit eine Wette auf die Zukunft eingehen.

Nach dem Prinzip Hoffnung.

Sicher. Warum machen Krebspatienten denn sonst bei Studien mit noch nicht zugelassenen Medikamenten mit? Hier liegt die Sachlage ähnlich: Weil Menschen hoffen, dass auf Basis der mit ihnen durchgeführten Therapien neue therapeutische Antworten entwickelt werden, die – wenn schon nicht ihnen selbst – dann wenigstens anderen Betroffenen helfen können. Forschung lebt davon, Krankheitsentitäten besser verstehen zu lernen, um irgendwann therapeutische Antworten zu finden, die Leben retten, das Leben um eine höhere Jahreszahl verlängern oder gar Krankheiten noch vor ihrem Ausbruch und ihrer Manifestierung eliminieren können. Dabei werden ganz natürlich immer wieder Fragen auftauchen, die man heute noch nicht beantworten kann. Das ist aber nun einmal das Wesen der Forschung. Genau darum muss man solche Forschungsinitiativen unterstützen, sich aber hüten, vor-

schnell Zeitungsschlagzeilen mit Heilsversprechen hinauszuposaunen.

Lohnt denn der Forschungsaufwand überhaupt?

Das wäre ähnlich der Frage, ob es sich lohnen würde, die Kernfusion zu erforschen, das CERN zu betreiben oder neue erneuerbare Energien zu entwickeln. Jeder weiß, dass fossile Brennstoffe irgendwann ausgeschöpft sind und bis dahin neue Lösungen entdeckt werden müssen. Genauso ist es bei der Gesundheit. Jedem ist bekannt, dass wir bis zum Jahr 2040 die doppelte und bis 2050 die dreifache Anzahl von Demenzkranken im Vergleich zu heute haben – weltweit. Wenn es über Disease Interception die Chance geben sollte, in fünf, zehn oder auch fünfzehn Jahren eine Therapie zu entwickeln, die diese Krankheit erst gar nicht ausbrechen lässt, lohnt sich meines Erachtens nicht nur jeder Forschungsaufwand, sondern wäre sogar eine gesamtgesellschaftliche und nationenübergreifende Aufgabe, wie sie bereits bei der Entwicklung neuer Antibiotika etabliert worden ist.

Wenn man sich die prognostizierten Entwicklungen der Prävalenz vieler chronischer Krankheiten ansieht, kann man doch davon ausgehen, dass eigentlich jedes Gesundheitssystem der Welt irgendwann gegen die Wand fahren wird.

Der Sinn jeder guten Prognose ist der, dass sie nicht eintritt. Darum erstellt

man doch zugespitzte Vorhersagen, welche die intellektuelle Kraft aller Beteiligten darauf richten, Probleme zu erkennen und diese, so gut es eben geht, zu lösen. Zu Beginn der deutschen Gesundheitsökonomie hat zum Beispiel der damalige rheinland-pfälzische Sozialminister Heiner Geißler eine Prognose erstellen lassen und diese 1974 auch publiziert. Sie besagte, dass – gemäß der Annahme, dass die Wachstumsraten der Ausgaben im Gesundheitswesen sich so entwickeln wie bisher – im Jahr 2000 das gesamte Bruttosozialprodukt in die Gesundheit investiert werden muss. Das stelle man sich einmal vor: das gesamte Bruttosozialprodukt Deutschlands nur für Gesundheit! Sinn und Zweck dieser Prognose war es, Methoden zu entwickeln, um dieser Vorhersage entgegenzuwirken. Das führte in Deutschland zu den ersten Kostendämpfungsgesetzen unter Norbert Blüm und später zu ersten institutionellen Regelungen zur Bewertung von Medizin, den Vorläufern unseres heutigen HTA-Systems, das wir heute mehr oder weniger selbstverständlich hinnehmen und künftig womöglich auch noch europäisch harmonisieren.

War denn die Vorhersage falsch?

Absolut nicht. Jede Prognose soll aufrütteln, motivieren und vor allem den Worstcase aufzeigen, der eintreten wird, wenn man nicht agiert. Die damalige Prognose von Geißler basierte auf absolut richtigen Annah-

men, unter anderem auf der linearen Fortschreibung der Variablen. Damit wird der Status quo extrapoliert, was natürlich dazu führt, dass nahezu jede Trendextrapolation eigentlich immer falsch, wenn auch lehrreich und handlungsleitend ist. Was aber – wie hier geschehen – im besten Falle Interventionen nach sich ziehen wird, die in der Lage sind, die lineare Progression so zu modellieren, dass sie sich zu einem günstigeren, annehmbareren Verlauf verändert.

Zum Beispiel?

Nehmen wir eins, das ich auch meinen Studenten vorstelle. Rund um das Jahr 2000 gab es ein halbes Dutzend Prognosen über die künftige Beitragssatzentwicklung der gesetzlichen Krankenversicherung für die Jahre 2010, 2020 und 2030. Die Hochrechnungen gingen von Beitragssätzen zwischen 25 und 35 und noch mehr Prozent aus.

Welcher Prozentsatz stimmte?

Keiner stimmte auch nur annähernd. Wir haben heute immer noch so um die 15 Prozent. Aber wir haben auch andere Instrumente als früher – wie etwa diverse Ausschreibungen bei Rabattverträgen, Tools für die Versorgungssteuerung, das AMNOG und allerlei Instrumente zur Begrenzung von Honoraren. Über diese stöhnen natürlich betroffene Leistungserbringer immer wieder, doch führen alle Instrumente in ihrer Gesamtheit zur Stabilität unseres Gesundheitssystems.

Angesichts der eben beschriebenen Dramatik der Prognosen bei Demenz: Ist es denn wirklich Aufgabe der privaten Wirtschaft, sich eines Themas wie Disease Interception anzunehmen oder wäre das nicht auch eine Aufgabe der Gesellschaft?

Staat und Gesellschaft sind gut beraten, wenn private Initiativen möglichst wenig regulatorisch behindert werden, was nun einmal den Kern unserer freien Marktwirtschaft ausmacht. Andererseits muss die Politik sowieso eine Sicherheitsinfrastruktur bieten, die sicherstellt, dass jedwede Innovation auf Evidenz basiert, bevor sie in das Versorgungssystem eingeführt wird, was wiederum eine Art regulatorischer Eingriff darstellt.

Nun kommt aber die Frage der Innovationsförderung durch die Gesellschaft, sprich den Staat über Steuermittel hinzu.

Wenig Sinn wird es machen, in Märkten, in denen viele Konkurrenzanbieter tätig sind, öffentliche Forschungsförderung zu betreiben. Bei den Antibiotika sieht es jedoch schon anders aus, weil es hier relativ wenige Anbieter gibt, der Markt entsprechend eng ist, es aber immer klarer wird, dass gängige Antibiotika bald nicht mehr wirken werden. In diese Nischenforschung zu investieren, ist sicher richtig, weil man sie nur so – und das auch noch gemeinsam über mehrere Nationen hinweg – befördern kann. Ähnliches

kann ich mir bei der Alzheimer-Demenz vorstellen, die ja auch weltweit Gegenstand öffentlicher Forschungsförderung ist.

Wobei es irgendwann um Vermarktungsrechte gehen wird.

Darum sollte man jedes Forschungsförderungsmodell von vorneherein an Beteiligungsrechte knüpfen. Dann wäre Forschungsförderung zwar aus dem Steuertopf finanziert, funktionierte aber als Art Darlehensmodell, weil der irgendwann realisierte Gewinn wieder zurückgeführt wird. Heute ist das anders: Der Staat finanziert Forschung aus Steuergeldern und die nachher erwirtschafteten Gewinne werden privatwirtschaftlich eingesackt. Was ich aus gesellschaftlicher Sicht nicht sehr intelligent finde.

Ein Gedankenspiel: Angenommen, die therapeutische Alternative zu Demenz wäre in fünf Jahren marktreif, weil in der Zwischenzeit die Forschung entsprechend intensiviert worden ist. Könnte sich dann der G-BA oder das Krankenkassensystem der Erstattung widersetzen?

Es gibt mit den Companion Diagnostics doch heute schon eine ganze Menge Verordnungen im onkologischen Bereich, die an einen Biomarker geknüpft sind, weshalb kassenseitig sowohl Biomarker als auch die Therapie erstattet werden. Das Gleiche wird auch bei Disease Interception anzunehmen sein, wenn denn die Evidenz gegeben ist.

Könnte es trotzdem Gegenbewegungen geben? Geböte es nicht allein schon der gesunde Menschenverstand, dass frühzeitiges Eingreifen, um Schaden zu vermeiden, wohl sinnig sein wird, weil die Lebensqualität bei gleichzeitig gesamthaft geringeren Kosten erhöht wird?

Es gäbe daher wohl auch keinen Widerstand in der Sache. Diskussionen werden sicher dort entstehen, wo die Evidenz hinterfragt wird. Darum wird es auf ein möglichst multizentrisches Studiendesign sowie vor allem auf die erforschten Studienzeiten ankommen. Den einen reicht schon ein 5-Jahres-Zeitraum, die anderen wollen lieber ein Zehnjahres-Follow-Up.

Was macht denn ein Versorgungsverantwortlicher einer Kasse in den Jahren bis dahin?

Bloßes Abwarten ist meiner Meinung nach immer eine schlechte Option, wobei sicher eine der am häufigsten verwandten.

Was würde ein verantwortungsbewusster Kassenmanager tun, der seine Aufgabe ernst nimmt?

Zunächst muss der, der eine echte Prozessinnovation in unser Versorgungssystem einführen möchte, immer mit einer Verzögerung von einigen Jahren rechnen; diese Trägheit ist nun einmal systemimmanent. Doch kann man diese Zeit nutzbringend füllen, indem man weitere Evidenz generiert. Zum Beispiel, indem man über das

ursprüngliche Studiendesign hinausgehende Follow-up-Daten im Rahmen anerkannter anderer Studiendesigns – auch in Form gut geführter Register – in einer begrenzten Anzahl großer medizinischer Qualitätszentren in Deutschland erzeugt. Dieses multi-zentrische Studiendesign würde zum einen eine hohe Datenseriosität garantieren, andererseits bereits in einigen Jahren zeigen können, ob wirklich positive Werte in der Risikominderung erreicht oder verbessert werden – oder eben nicht.

Was muss geschehen, wenn eine solche Studie beispielsweise schon nach fünf Jahren überhaupt keinen Unterschied zeigt?

Dann würde ich sagen, ist es unverantwortlich, die Studie weiterzuführen. Doch genauso unverantwortlich wäre es, zehn Jahre zu warten, wenn sich nach fünf Jahren eindeutig positive Signale ergeben, im gleichen Zeitraum aber zum Beispiel 10.000 Frauen pro Jahr mit irgendwelchen Chemotherapien mit all ihren Nebenwirkungen behandelt werden und nur einige oder auch viele von ihnen trotzdem sterben.

Müsste eine solche Studie nicht auch aus ethischen Gründen beendet werden, wenn die Ergebnisse absolut positiv sind?

Der sofortige Weg in die Regelversorgung oder zumindest einen IV-Vertrag nach Zulassung wäre dann eine mögliche Konsequenz. Doch ist leider

„Leider ist nicht geklärt, welche Datenlage in welcher Qualität dafür ausreicht.“

nicht geklärt, welche Datenlage in welcher Qualität dafür ausreicht. Deswegen wird es immer davon abhängen, wie sich Öffentlichkeit, Medien und Politik engagieren. Vor Zulassung besteht heute lediglich die Möglichkeit, die Erstattung im Einzelfall mit der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) zu diskutieren oder – insbesondere bei lebensbedrohlichen Erkrankungen – Härtefallprogramme aufzusetzen, um Patienten bei entsprechender Datenlage und unter speziellen Voraussetzungen behandeln zu können.

Wäre denn eine System-/Prozess-Innovation wie Disease Interception überhaupt im jetzigen Sozial- und Gesellschaftssystem abbildbar?

Leistungsrechtlich hätten Kassen damit überhaupt kein Problem. Da muss man gar nicht einmal sofort an IV-Verträge, Pay-for-Performance- oder Pay-per-Outcome-Modelle denken. Disease Interception wäre auch so abbildbar. Erst wenn die Bänke im G-BA nicht versorgungsorientiert agieren, wäre eine Intervention des Gesetzgebers angezeigt. In dem Fall könnte es sein, dass der Gesetzgeber die eine oder andere Präzisierung anbringen müsste, um einen gewissen Druck aufzubauen.

Nennen Sie bitte ein Beispiel?

Im Fall einer mit einer Registerstudie begleiteten Markteinführung böte sich sicher eine Zentrenlösung an. Dann aber wird es fast sofort eine Konkurrenzklage von einem Krankenhaus geben, das kein Zentrum ist, in dem aber eine Onkologie angesiedelt oder auch nur ein niedergelassener Onkologe Belegbetten hat. An der Stelle müsste der Gesetzgeber nachschärfen, damit Zentren, die sich für sorgfältige Beobachtung und studienähnliche Registerforschung eignen, aus dieser Konkurrenzsituation herausgenommen werden können. Zum Beispiel, indem gefordert wird, dass Zentren eben nur dann Zentren sein dürfen, wenn sie sich zu einem gewissen Prozentsatz der von ihnen geleisteten Versorgung an Studien beteiligen. Das kann zwar dann beispielsweise ein niedergelassener Onkologe auch, doch muss er dann schon noch viele andere Qualitätskriterien wie Ausstattung, Erfahrung, Patienten- und Durchsatzzahlen erfüllen, was ziemlich schwerfallen dürfte. Das wäre aber sicher kein Spaziergang, weil vieles von dem kartell- und vergaberechtlich zu klären sein wird. Doch würde Forschung damit auf jeden Fall viel einfacher und effizienter als heute.

Ich stelle mir ein Forschungssystem mit etablierten guten Zentren vor, von denen ich per se keine ökonomischen Umsatzinteressen vermute. Und ich

hätte gerne ein System, welches die Individualität solcher Zentren selbstständiger und freier in der forschungsnahen Therapie oder auch der wissensgenerierenden Forschung macht, wie sie die Deutsche Krebsgesellschaft ja auch fordert.

Was käme nach dieser Phase?

Ganz einfach. Nach der multizentrischen Studienphase kann man entscheiden, ob die erforschte Methode wirklich so eindeutig und klar evident ist, dass sie – nach entsprechender Genehmigung durch die Zulassungsbehörden – breit in die Hände der stationären und/oder ambulanten Versorgung gegeben werden kann.

Disease Interception wäre demnach also bereits heute in unserem Versorgungs- und Sozialsystem abbildbar?

Wenn man diese Innovation ordentlich mit einem sehr strukturierten Einführungsmodell begleitet, dann sicherlich. Bei einem solchen Thema kommt es vor allem darauf an, wie sorgfältig und verantwortlich damit umgegangen wird. Wird eine Innovation wie diese auf Basis guter Daten, mit einem nachvollziehbaren Nutzenversprechen und einer fairen Preisvorstellung eingeführt, wird wohl niemand eine derartige Entwicklung behindern wollen. Das wäre auch vollkommen verrückt. Denn alle – Ärzte wie Patienten wie Gesellschaft – wären doch froh, sollten einmal aus der Wissensgenerierung qua Gensequenzierung stabile Muster

und darauf basierende therapeutische Konsequenzen entstehen.

Nun könnte man als *Advocatus diaboli* sagen, Krankenkassen scheuen Disease Interception wie der Teufel das Weihwasser, weil eine vor Ausbruch erkannte Krankheit schlichtweg aus dem Morbi-RSA herausfällt.

Das könnte elegant gelöst werden, wenn man neue Anreizsysteme für Kassen schaffen würde, in solche Systeme der Vorprävention zu investieren. Vorprävention deshalb, weil Disease Interception nicht mit der allgemeinen Präventionsdebatte vermengt werden sollte.

Eher Früherkennung?

Das ist auch nicht ganz passend. Früherkennung, Vorsorge und Prävention sind alles gesetzte Begriffe, die fälschlicherweise oft synonym verwendet werden. Prävention ist im klassischen Sinne die Hinführung zu gesundem Leben. Deshalb auch bevorzugt dort, wo noch etwas gestaltbar ist: Kindergarten, Schule, Ausbildung. Dabei

geht es um Ernährung und Suchtverhalten wie, Alkohol, Nikotin oder neu: Gaming. Dann kommt die Vorsorge mit einer deutlichen Nähe zur Früherkennung. Doch Vorsorge ist auch ein Stück mehr, wie zum Beispiel Unfallverhütung. Dann erst kommt Früherkennung, oft verbunden mit der Diagnostik. Disease Interception wiederum ist eine ganz neue Kategorie, für die nicht nur erst eine passende Begrifflichkeit gefunden werden muss, sondern auch eine neue Einordnung im medizinischen Kanon, der sich auch heute schon ändert und immer wieder neuen Entwicklungen anpasst. So ist jedes genetische oder biomarkerbasierte Diagnoseverfahren, das ein Krebspatient in einigen Qualitätszentren bereits heute quasi regelhaft bekommt, um die vorhandenen Therapieoptionen präziser gestalten zu können, der erste Schritt zur frühen Präzisionsmedizin, die jedoch trotz aller Erkenntnisse nie eine exakte, sichere Wissenschaft sein wird, sondern immer eine wahrscheinlichkeitsbasierte.

Disease Interception als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung? – Juristische Herausforderungen und Perspektiven

Dr. Christian Stallberg, LL.M. (Cambridge)

I. Einleitung

Das Konzept der Disease Interception entspricht dem medizinischen Trend, Krankheiten nicht erst zu bekämpfen, wenn sie sich klinisch manifestieren, sondern bereits in einem früheren Zeitpunkt, in dem die Heilungschancen ungleich größer sein können. Solche Menschen, bei denen eine Erkrankungswahrscheinlichkeit vor der eigentlichen klinischen Krankheitsdiagnose identifiziert wurde, können in Zukunft womöglich bereits im Vorfeld behandelt werden, um Krankheitsprozesse noch vor der Ausbildung klinischer Symptome aufzuhalten, zu verzögern oder sogar umzukehren. Praktische Beispiele aus dem Bereich der Alzheimer-Therapie oder der Onkologie werden in anderen Beiträgen der vorliegenden Aufsatzsammlung illustriert.

Die betroffenen Patienten können in ihrer Gesamtheit von einer Disease Interception freilich nur dann profitieren, wenn die hiermit verbundenen Leistungen von den zuständigen Kostenträgern – gesetzliche Krankenversicherung, private Krankenversicherung oder Beihilfe – auch bezahlt werden. Eine Übernahme der Kosten durch die Patienten scheidet aus finanziellen Gründen in aller Regel aus. Konkret bedeutet dies, dass sowohl labordiagnostische Maßnahmen zur Feststellung eines behandlungsbedürftigen Erkrankungsrisikos als auch die anschließend zur Disease Interception erforderliche Behandlungsmaßnahme (z. B. Verordnung eines Arzneimittels) erstattet werden müssen, damit die Patienten hiervon profitieren können.

Dies wirft die Frage auf, ob und unter welchen Bedingungen nach geltender Rechtslage entsprechende Maßnahmen der Disease Interception von den Kostenträgern bezahlt werden müssen. In welchen Fällen besteht ein Anspruch der Patienten auf Disease Interception? Sind die bestehenden gesetzlichen Regelungen ausreichend und flexibel genug? In welchem Umfang bedarf es einer Weiterentwicklung des bestehenden Rechtsrahmens, damit die Patienten von Disease Interception profitieren? Da in Deutschland über 90 % der Bevölkerung Mitglie-

der der gesetzlichen Krankenversicherung sind, macht es Sinn, diese Fragen im Lichte des Systems der gesetzlichen Krankenversicherung zu beantworten.¹

Vor diesem Hintergrund wird in diesem Beitrag im ersten Schritt beleuchtet, ob und unter welchen Bedingungen nach geltendem Recht eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen bei Behandlungen zur Disease Interception besteht (dazu unten Ziffer II.). Im zweiten Schritt wird diskutiert, inwieweit diagnostische/prädiktive Maßnahmen zur Feststellung des für die Disease Interception erforderlichen behandlungsbedürftigen Erkrankungsrisikos unter die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung fallen (dazu unten Ziffer III.). Im Anschluss daran soll ein Fazit gezogen und ein kurzer Ausblick auf die zukünftige (Rechts)-Entwicklung geworfen werden (dazu unten Ziffer IV.).

II. Behandlung zur Disease Interception als Leistungspflicht der GKV

1. Allgemeines

Müssen die gesetzlichen Krankenkassen eine Behandlungsmaßnahme bezahlen, die zum Zwecke der Disease Interception erbracht wird? Dies richtet sich nach dem geltenden Leistungssystem der gesetzlichen Krankenversicherung.² Dabei ist von vornherein darauf hinzuweisen, dass die gesetzlichen Krankenkassen nicht darin frei sind, darüber zu entscheiden, welche Leistungen sie erbringen oder nicht erbringen. Es gibt *kein* „*Leistungserfindungsrecht*“ im GKV-System. Vielmehr gilt allgemein im Bereich der Sozialversicherung, dass Rechte und Pflichten der Sozialleistungsträger nur begründet werden dürfen, soweit es ein Gesetz vorschreibt oder zulässt (Leistungsvorbehalt des Gesetzes gemäß § 31 SGB I). Dies gilt auch und gerade im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen (vgl. § 37 SGB I).

Zu welchen Leistungen sind die gesetzlichen Krankenkassen nun aber verpflichtet? § 11 Abs. 1 SGB V enthält einen grundsätzlich abschließenden Katalog der Leistungsarten.³ Diesem Katalog müssen sich auch Behandlungsmaßnahmen

¹ Inwieweit die in diesem Beitrag angestellten Überlegungen auch bei Patienten von Bedeutung sind, deren Behandlung durch private Krankenversicherungen oder staatliche Beihilfestellen übernommen werden, soll hier nicht näher thematisiert werden.

² Die nachfolgenden Überlegungen zur Disease Interception beziehen sich allein auf die Regelversorgung. Die Frage, inwieweit selektivvertragliche Versorgungsmodelle in diesem Bereich denkbar wären, bleibt der Einfachheit halber außer Betracht.

³ Neben diesen zum Regelleistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung gehörenden Leistungsarten können die gesetzlichen Krankenkassen in ihrer Satzung freiwillig weitere – allerdings ebenfalls gesetzlich abschließend aufgezählte – Leistungen beschließen (vgl. § 11 Abs. 6 SGB V).

unterordnen, die zur Disease Interception vorgenommen werden. Hiervon ausgehend kann eine Behandlung zur Disease Interception prinzipiell als *Leistung zur Behandlung einer Krankheit* (§ 11 Abs. 1 Nr. 4 SGB V) oder als *Leistung zur Verhütung einer Krankheit und deren Verschlimmerung* (§ 11 Abs. 1 Nr. 2 SGB V) leistungspflichtig sein. Beim ersten Punkt geht es im Ergebnis um die Frage, wann und ob Patienten mit einem über die Gesamtbevölkerung hinausgehenden spezifischen Erkrankungsrisiko als „krank“ im sozialrechtlichen Sinne zu qualifizieren sind (dazu unten Ziffer 2.). Der zweite Punkt zielt darauf ab, ob eine Behandlung zur Disease Interception – sofern der Zustand des Patienten nicht als „krankheitswertig“ anzusehen wäre – zumindest als medizinische Vorsorgeleistung im GKV-System von den Versicherten beansprucht werden kann (dazu unten Ziffer 2.).

2. Disease Interception als Behandlung einer Krankheit?

Nach §§ 11 Abs. 1 Nr. 4, 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V haben Versicherte *Anspruch auf Krankenbehandlung*. Die Frage ist also: Handelt es sich bei einer Behandlung zur Disease Interception um eine Krankenbehandlung? Rechtlicher Dreh- und Angelpunkt ist dabei der *sozialrechtliche Begriff der Krankheit*. Was darunter zu verstehen ist, ist gesetzlich nicht definiert. Jedoch liegt darin keine vom Gesetzgeber übersehene Gesetzeslücke. Vielmehr wurde ganz bewusst davon abgesehen, den Begriff der Krankheit gesetzlich zu definieren, um diesen offen für neue Entwicklungen und Veränderungen zu halten.⁴ Es ist daher Aufgabe der Sozialgerichte, diesen „dynamischen“ Krankheitsbegriff mit Inhalt zu füllen und auf den jeweiligen Einzelfall anzuwenden. Wie sieht die bisherige Spruchpraxis der Gerichte aus?

a) Zweigliedriger Krankheitsbegriff der Sozialgerichte

Nach ständiger Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ist im Sozialrecht von einem *sog. zweigliedrigen Krankheitsbegriff* auszugehen. Nach einer weitverbreiteten Formel ist dieser Begriff wie folgt definiert: „Unter einer Krankheit im Sinne des § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V wird allgemein ein regelwidriger, vom Leitbild des gesunden Menschen abweichender Körper- oder Geisteszustand verstanden, der ärztlicher Heilbehandlung bedarf oder – zugleich oder allein – den Betroffenen arbeitsunfähig macht.“⁵ Den Krankheitsbegriff im sozialrechtlichen Sinne machen also zwei Gesichtspunkte aus: Erstens muss es sich um einen *regelwidrigen*

⁴ BT-Drucksache 11/2237, Seite 170.

⁵ BSG, Urteil vom 30. September 2015, Az.: B 3 KR 14/14 R, Rn. 29, zitiert nach juris, mit weiteren Nachweisen.

Körper- oder Geisteszustand handeln, zweitens muss hieraus die *Notwendigkeit einer ärztlichen Heilbehandlung* folgen.

Unter dem Gesichtspunkt des „regelwidrigen Zustands“ sorgt das Konzept der Disease Interception für keine Schwierigkeiten. Es handelt sich – definitionsgemäß – jeweils um Patienten, bei denen durch Biomarker bestimmte, von der Normalbevölkerung abweichende Parameter erkennbar sind, die auf eine bevorstehende Erkrankung bzw. ein entsprechendes Erkrankungsrisiko rückschließen lassen.⁶ Eine genauere Betrachtung verdient jedoch die Frage, ob zu diesem Zeitpunkt bereits eine ärztliche Heilbehandlung notwendig ist. Dies wird allgemein davon abhängig gemacht, ob der regelwidrige Zustand zu einer *Funktionsbeeinträchtigung* führt. Zwar ist hierfür nicht erforderlich, dass der gegenwärtige Zustand bereits Schmerzen oder Beschwerden bereitet.⁷ Ein Beispiel hierfür wäre etwa ein (noch) beschwerdeloser Tumor einer Krebserkrankung. Allerdings ist zumindest erforderlich, dass die natürlichen physischen Funktionen *nicht unwesentlich gestört* sind.⁸

Im Einzelfall kann es vor diesem Hintergrund naturgemäß schwierig sein, eine Behandlung einer klinisch manifesten Krankheit im Frühstadium (die ohne weiteres zu einer Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen führen würde) von einem zeitlich vorausgehenden „bloßen“ Risiko bzw. einer Erkrankungswahrscheinlichkeit abzugrenzen. Würde man stets eine klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung verlangen, würde es wohl bei einer Disease Interception an einer behandlungsbedürftigen Krankheit im Rechtssinne fehlen. Schließlich geht es hier definitionsgemäß um eine Situation, in der sich noch keine Krankheit klinisch manifestiert hat.

b) Die Figur eines „krankheitswertigen“ Erkrankungsrisikos

Vor diesem Hintergrund ist für die Frage der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung bei der Disease Interception von Bedeutung, ob und unter welchen Voraussetzungen dieser zweigliedrige Krankheitsbegriff relativiert wird, namentlich von dem Erfordernis einer Funktionsbeeinträchtigung abgerückt wird. Wie nachfolgend im Einzelnen gezeigt wird, erfährt der zweigliedrige Krankheitsbegriff in der Tat in der Rechtsprechung eine gewisse Relativie-

⁶ In der Praxis kann es natürlich zu Diskussionen darüber kommen, ob die jeweiligen Biomarker tatsächlich – wie vom Konzept der Disease Interception vorausgesetzt – valide sind, um eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit belastbar zu prognostizieren.

⁷ Siehe BSG, Urteil vom 28. Oktober 1960, Az.: 3 RK 29/59.

⁸ Vgl. Peick, in: Sodan, Handbuch des Krankenversicherungsrechts, 3. Auflage 2018, § 10 Rn. 21.

rung. Danach kann auch eine festgestellte Erkrankungswahrscheinlichkeit einen „Krankheitswert“ besitzen, also bei wertender Betrachtung schon als Krankheit zu begreifen sein.

aa) Bisherige Rechtsprechung des Bundessozialgerichts

Ein Beispiel hierfür ist die „*Kiefer-/Zahnstellungsanomalie*“-Entscheidung des Bundessozialgerichts aus dem Jahre 1973. Hier ging es darum, dass bei einem Kind eine Kiefer- oder Zahnstellungsanomalie vorlag, die gegenwärtig nicht zu einer Beeinträchtigung der Gebissfunktionen führte. Der behandelnde Zahnarzt hielt jedoch aus prophylaktischen Gründen eine Behandlung für erforderlich. Die beklagte Krankenkasse lehnte dies ab, da es sich vorliegend wegen Fehlens einer Krankheit um eine rein vorbeugende gesundheitsfürsorgende Maßnahme handle, für die keine Leistungspflicht bestehe. Das Bundessozialgericht urteilte jedoch, dass eine bestehende Kiefer- und Zahnstellungsanomalie einen Krankheitswert besitze und daher behandlungsbedürftig sei. Hier verwies es auf das Risiko einer andernfalls zukünftig zu spät eingeleiteten Behandlung, um nachteilige Folgen zu behandeln.⁹

Ein weiteres Beispiel: In dem „*Mittel zur Empfängnisverhütung*“-Urteil aus dem Jahre 1975 musste sich das Bundessozialgericht mit der Frage beschäftigen, ob und in welchem Umfang auch bei einer „nur“ drohenden Krankheit eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen bestehen kann. Hier ging es darum, ob eine gesunde Versicherte die Übernahme der Kosten für empfängnisverhütende Mittel von ihrer gesetzlichen Krankenkasse beanspruchen kann, wenn eine neue Schwangerschaft mit großer Wahrscheinlichkeit zur Geburt eines kranken Kindes führen würde. Ungeachtet der hiermit verbundenen spezifischen Fragen im Zusammenhang mit der Empfängnisverhütung führte der Senat in seiner Entscheidung aus, dass die Erkrankung nicht bereits vorliegen müsse; vielmehr genüge, so der Senat, „die ernste Gefahr einer Erkrankung“. In einem solchen Fall zu warten, bis die Krankheit eingetreten sei, obwohl ein früheres ärztliches Eingreifen bessere und weniger aufwändige Möglichkeiten der Behandlung biete, sei weder vom Standpunkt der Versichertengemeinschaft zu verantworten noch dem einzelnen Versicherten zuzumuten.¹⁰

In jüngerer Zeit hat sich das Bundessozialgericht namentlich in seiner „Kopforthesen“-Entscheidung vom 11. Mai 2017 hierzu geäußert. Ausgangspunkt der

⁹ BSG, Urteil vom 23. Februar 1973, Az.: § RK 82/72, Rn. 27, zitiert nach juris.

¹⁰ BSG, Urteil vom 13. Februar 1975, Az.: 3 RK 68/73, Rn. 14, zitiert nach juris (Hervorhebungen vom Verfasser).

Entscheidung war, dass bei einem Kind mit einer Schädelasymmetrie eine Kopf-orthese als Hilfsmittel beansprucht wurde. Es handelt sich hierbei um einen leichten Helm, der nach einem Schädelabdruck individuell angefertigt wird und in der Regel mehrere Monate lang täglich vom Säugling getragen wird. Nach Auffassung des Senats stellte die betreffende Schädelasymmetrie keine Krankheit dar, da diese das betreffende Kind weder in seinen Körperfunktionen beeinträchtigte, noch zu erwarten war, dass ohne therapeutische Einwirkungen entsprechende Beeinträchtigungen resultieren würden. In diesem Zusammenhang stellte der Senat allerdings klar, dass ungeachtet dessen auch ein Zustand Krankheitswert haben kann, in dem noch keine Erkrankung besteht. So könnten auch „Krankheitsanlagen und sogar Krankheitsrisiken in bestimmtem Maße [...] einen Behandlungsanspruch auslösen“. ¹¹

bb) Grundsatzurteil des Bundesverwaltungsgerichts

Nach der bisherigen bundessozialgerichtlichen Rechtsprechung steht also fest, dass gemäß § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V auch Behandlungsmaßnahmen in einem Zustand beansprucht werden können, der selbst an sich noch keine Erkrankung, sondern „lediglich“ eine (wenn auch hohe) Erkrankungswahrscheinlichkeit verkörpert. Dies bedeutet zugleich, dass dem Konzept der Disease Interception unter dem Gesichtspunkt der Krankenbehandlung nicht per se entgegengehalten werden kann, dass im Zeitpunkt der Behandlung noch keine Erkrankung, sondern lediglich ein (behandlungsbedürftiges) Erkrankungsrisiko vorliegt.

So wichtig diese Aussage ist, so wenig lässt sich derzeit aus der Judikatur des Bundessozialgerichts entnehmen, unter welchen rechtlichen Bedingungen einem Erkrankungsrisiko ein Krankheitswert im Rechtssinne zukommen soll. Von umso größerer Relevanz und Tragweite ist daher, dass sich das Bundesverwaltungsgericht in einem Urteil vom 28. September 2017 zur prophylaktischen Mastektomie mit eben dieser Frage recht ausführlich beschäftigt hat. ¹² Dieser Entscheidung lassen sich verallgemeinerungsfähige Entscheidungs- und Abwägungskriterien entnehmen, die darüber entscheiden, wann einem „bloßen“ Erkrankungsrisiko ein Krankheitswert zukommt.

¹¹ BSG, Urteil vom 11. Mai 2017, Az.: B 3 KR 30/15 R, Rn. 26 zitiert nach juris. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Entscheidung zur Stützung dieser Sichtweise auf einen Aufsatz des Vorsitzenden des 1. Senats des Bundessozialgerichts verweist, der sich kürzlich zustimmend mit einer Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen im Falle der prophylaktischen Mastektomie beschäftigt hat, hierzu instruktiv *Hauck*, NJW 2016, 2695.

¹² Vgl. BVerwG, Urteil vom 28. September 2017, Az.: 5 C 10/16.

Das Bundesverwaltungsgericht hat darin seine Entscheidung nicht mit spezifischen Besonderheiten des Beihilferechts oder der verfassungsrechtlichen Fürsorgepflicht des Dienstherrn begründet, wie es etwa in der Ausgangsinstanz und Berufungsinstanz geschehen ist. Vielmehr hat das Bundesverwaltungsgericht seine Lösung ausschließlich anhand des sozialversicherungsrechtlichen Krankheitsbegriffs entwickelt, den es seinerseits der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zu § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V entnommen hat.¹³ Das Grundsatzurteil des Bundesverwaltungsgerichts dürfte daher auch auf die Sozialgerichtsbarkeit in spürbarer Weise ausstrahlen und einen großen Stellenwert besitzen.

Was sind die entscheidenden Aussagen des Urteils? Das Bundesverwaltungsgericht hat in seinem Urteil vor allem klargemacht, dass (i) die Eintrittswahrscheinlichkeit der Erkrankung, (ii) die Schwere der potentiellen Erkrankung, (iii) der mögliche Zeitpunkt des Krankheitseintritts sowie (iv) die Erfolgchancen der Behandlung bei Krankheitsausbruch miteinander abzuwägen sind. Unter Abwägung dieser Parameter kann nach dem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts bereits einem Erkrankungsrisiko ein Krankheitswert zukommen. Auch wenn diese Entscheidungs- und Abwägungskriterien die Entscheidungsfindung in rationale Bahnen lenken, haben sie allerdings den praktischen Nachteil, dass sie nur sehr begrenzt im Vorhinein eine belastbare Aussage erlauben, ob eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen in konkreten Einzelfällen besteht. Es handelt sich vielmehr um einen wertungsoffenen Abwägungsprozess im Sinne eines beweglichen Systems, der für alle Beteiligten zu nicht unerheblichen Rechtsunsicherheiten führen kann.

3. Disease Interception als medizinische Vorsorgeleistung

Eine Lösung dieses Problems könnte sein, Behandlungsmaßnahmen zur Disease Interception von vornherein nicht als Krankenbehandlung, sondern als Krankheitsverhütung zu qualifizieren. Der rechtliche Hintergrund ist, dass das SGB V im dritten Kapitel (Leistungen der Krankenversicherung) im dritten Abschnitt auch spezielle Leistungen zur Verhütung von Krankheiten vorsieht. Würde eine

¹³ Es kommt hinzu, dass sich das Bundesverwaltungsgericht explizit in seinem Urteil auf einen Aufsatz des Vorsitzenden des 1. Senats des Bundessozialgerichts, Prof. Hauck, gestützt hat (*Hauck*, NJW 2016, 2695). In diesem Aufsatz wurde gerade speziell mit Blick auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko im Bereich des Brustkrebses die Auffassung vertreten, dass auch im Recht der gesetzlichen Krankenversicherung bei einem hinreichend gesicherten medizinischen Behandlungsbedarf ein Erkrankungsrisiko als Krankheit im Sinne des § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V anzusehen sein kann. Auch wenn es sich formal um eine Privatmeinung handelt, die nicht unmittelbar mit der Rechtsprechung des 1. Senats des Bundessozialgerichts in Verbindung steht, wird dieser Aufsatz nicht nur beim 1., sondern auch beim 3. Senat des Bundessozialgerichts mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht einfach übergangen werden können.

Behandlung zur Disease Interception hierunter fallen, könnten womöglich die leistungsrechtlichen Unsicherheiten, die durch den skizzierten wertungsoffenen Abwägungsprozess zur Feststellung eines „krankheitswertigen“ Erkrankungsrisikos entstehen, vermieden werden.

Rechtlicher Ansatzpunkt hierfür ist § 23 SGB V. Nach dieser Vorschrift haben Versicherte u. a. Anspruch auf ärztliche Behandlung und Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln, wenn diese notwendig sind, um Krankheiten zu verhüten (vgl. § 23 Abs. 1 Nr. 3 SGB V). Medizinische Vorsorgeleistungen gemäß § 23 Abs. 1 SGB V setzen nicht voraus, dass die Versicherten bereits unter einer Krankheit im Sinne des § 27 Abs. 1 Satz 1 leiden.¹⁴ § 23 Abs. 1 Satz 1 SGB V ist vielmehr so aufgebaut, dass (i) eine der in § 23 Abs. 1 Nr. 1-4 SGB V beschriebenen *Vorsorgeindikationen* vorliegen und (ii) zugleich eine ärztliche Behandlung und / oder Versorgung mit Arznei-, Verband- und Hilfsmitteln notwendig sein muss (*Vorsorgebedarf*). Ist dies der Fall, haben die Versicherten einen Anspruch auf die entsprechende notwendige medizinische Vorsorgeleistung – auch im Bereich der Disease Interception.

Ein gewisser Nachteil besteht darin, dass sich die Gerichte in der Vergangenheit nur selten mit medizinischen Vorsorgeleistungen nach § 23 Abs. 1 SGB V beschäftigt haben. Insbesondere gibt es, soweit ersichtlich, keine Präzedenzfälle, in denen eine systematische Versorgung von Patienten mit spezifischen Erkrankungsrisiken oder Erkrankungswahrscheinlichkeiten nach dieser Vorschrift vorgenommen worden wären. Es ist daher nicht leicht zu beantworten, ob und unter welchen Voraussetzungen im Bereich der Disease Interception eine Vorsorgeindikation vorliegt, die einen entsprechenden Vorsorgebedarf begründet. Nachfolgend sollen hierzu erste Überlegungen mit Blick auf den in § 23 Abs. 1 Nr. 3 SGB V enthaltenen Fall der Verhütung einer Krankheit angestellt werden.

a) Verhütung von Krankheiten / Vermeidung von deren Verschlimmerung (§ 23 Abs. 1 Nr. 3 SGB V)

Für den Fall der Disease Interception dürfte kennzeichnend und charakteristisch sein, dass es sich um die Verhütung des Ausbruchs einer Krankheit gemäß § 23 Abs. 1 Nr. 3 SGB V handelt. Dass es sich bei der Erkrankung, die durch die Disease Interception vermieden werden soll, um eine Krankheit im Sinne des § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V handelt, kann hier vorausgesetzt werden. Es handelt sich regelmäßig um die Verhinderung schwerwiegender Erkrankungen. Die Vor-

¹⁴ Siehe *Schütze*, in: Schlegel/Voelzke, SGB V Rn. 14; *Nolte*, in: Kasseler Kommentar, SGB V, § 23 Rn. 4.

schrift des § 23 Abs. 1 Nr. 3 SGB V ist jedoch recht allgemein formuliert und lässt nicht erkennen, welche zeitliche Nähe zwischen der der Verhütung dienenden Vorsorgeleistung und dem möglichen Krankheitsausbruch erforderlich wäre.

Eine gewisse Orientierung gibt ein Urteil des Bundessozialgerichts vom 22. April 2009. Darin wurde entschieden, dass von einer solchen „Vorsorgeindikation“ auszugehen ist, wenn die gegenwärtige gesundheitliche Situation des Versicherten ohne die in Frage stehende Leistung *bei natürlichem Verlauf* in einen nach § 27 Abs. 1 SGB V behandlungsbedürftigen Zustand überzugehen droht. Es gehe insbesondere um Fälle, bei denen aufgrund konkreter Anhaltspunkte der ärztliche Verdacht einer künftig ausbrechenden und durch Maßnahmen der Krankheitsvorbeugung einzudämmenden oder aufzuhaltenden Krankheit bestehe. So sei u. a. „das Risiko des zukünftigen Übergangs von einer – z. B. genetisch bedingten – Krankheitsanlage in eine behandlungsbedürftige Krankheit“¹⁵ erfasst.

Weitere Orientierung gibt eine Entscheidung des Bundessozialgerichts aus dem Jahre 2017. Darin wird davon gesprochen, dass § 23 Abs. 1 SGB V das Drohen von Krankheit bzw. hinreichende Anhaltspunkte für eine bevorstehende Erkrankung erfordere.¹⁶ Die Formel des „Drohens von Krankheit“ bzw. der Begriff „bevorstehende Erkrankung“ ist zwar nicht eindeutig, bringt aber in gewisser Weise zum Ausdruck, dass es womöglich hier auch auf die Frage ankommen könnte, wie dringlich eine medizinische Vorsorgeleistung ist, um eine sonst bei ungehindertem Verlauf zeitnah ausbrechende Krankheit zu vermeiden. Für Interventionen im Sinne einer Disease Interception kommt es danach ggf. darauf an, wie lange es dauern würde, bis die entsprechende Erkrankung ohne Behandlung ausbrechen würde.

b) Notwendigkeit der Vorsorgeleistung

Dieser Aspekt führt zu der Frage, ob und wann tatsächlich eine medizinische Vorsorgeleistung zur Verhütung einer Krankheit notwendig ist. Selbst wenn eine Maßnahme der Verhütung einer Krankheit dient, ist diese nicht automatisch als medizinische Vorsorgeleistung gemäß § 23 Abs. 1 SGB V erstattungsfähig. Vielmehr muss diese Leistung auch notwendig sein, das heißt, es muss ein entsprechender Vorsorgebedarf bestehen und das Vorsorgeziel voraussichtlich erreichbar sein. Insoweit ist allgemeine Auffassung, dass es um bestimmte „Einstandsschwellen“ geht, die näher zu bestimmen sind. Die Versichertengemeinschaft soll nicht

¹⁵ BSG, Urteil vom 22. April 2009, Az.: B 3 Kr 11/07 R, Rn. 37f., zitiert nach juris.

¹⁶ BSG, Urteil vom 11. Mai 2017, Az.: B 3 KR 30/15 R, Rn. 29, zitiert nach juris.

für jede Maßnahme der Krankheitsvermeidung aufkommen, was es erforderlich macht, zu bestimmen, wann ein Erkrankungsrisiko eine medizinische Vorsorgeleistung erforderlich macht.¹⁷

Weitestgehend enig dürfte man darüber sein, dass ein Vorsorgebedarf besteht, wenn andere Leistungen zur Abwendung des gesundheitlichen Risikos nicht ausreichen.¹⁸ Das ist dann der Fall, wenn dem Risiko bei objektiver Betrachtungsweise mit anderen, den Versicherten zumutbaren Maßnahmen nicht mit Aussicht auf Erfolg und angemessen begegnet werden kann. Gerade in den Fällen der Disease Interception stellen sich hier jedoch nicht pauschal entscheidbare Abwägungsfragen. Wenn zum Beispiel andere Behandlungsalternativen offen stehen, deren Wirksamkeit hinter der Wirksamkeit der beanspruchten Leistung der medizinischen Vorsorge zurückbleibt, bedarf es der Beantwortung, ob der Versicherte in zumutbarer Weise auf die weniger wirksame Leistung verwiesen werden kann.¹⁹

Darüber hinaus muss die Vorsorgemaßnahme auch das hiermit bezweckte Vorsorgeziel mit hinreichender Erfolgsaussicht erreichen können. Hier gelten die Anforderungen des allgemeinen Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsgebots. Die therapeutische Vorsorgemaßnahme muss daher dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, was wiederum erforderlich macht, dass zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen über die Qualität und Wirkungsweise gemacht werden können. Das setzt einen Erfolg der Vorsorgemethode in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Vorsorgefällen voraus, der sich in wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der Methode ablesen lassen muss.²⁰

Eine Besonderheit kommt hinzu. Anders als bei Maßnahmen der Krankenbehandlung spielt im Rahmen der Vorsorgeleistungen auch die Nachhaltigkeit des Vorsorgeerfolgs eine Rolle. Anders ausgedrückt: Hinreichende Aussicht auf Erfolg hat eine Vorsorgemethode nur dann, wenn sie die betreffende Gesundheitsgefahr in einer ausreichenden Zahl von Vorsorgefällen über eine angemessene Dauer abzuwenden vermag. Hier wird vielfach angenommen, dass eine Dauer von drei oder vier Jahren zumindest erforderlich ist, um diesen Anforderungen zu entsprechen.²¹

¹⁷ Siehe hierzu etwa *Schütze*, in: Schlegel/Völzke, SGB V, § 23 Rn. 32ff.

¹⁸ *Schütze*, in: Schlegel/Voelzke, SGB V, § 23 Rn. 47.

¹⁹ Siehe hierzu etwa *Schütze*, in: Schlegel/Voelzke, SGB V, § 23 Rn. 47.

²⁰ Siehe *Schütze*, in: Schlegel/Voelzke, SGB V, § 23 Rn. 48.

²¹ Siehe *Schütze*, in: Schlegel/Voelzke, SGB V, § 23 Rn. 49.

b) Bewilligung von medizinischen Vorsorgeleistungen

Nach alledem erscheint durchaus möglich, eine Behandlung zur Disease Interception als medizinische Vorsorgeleistung gemäß § 23 Abs. 1 Nr. 3 SGB V im System der gesetzlichen Krankenversicherung rechtlich abzubilden. Für die Versicherten von Nachteil ist allerdings, dass Vorsorgeleistungen nach § 23 SGB V – anders als Leistungen zur Krankenbehandlung gemäß § 27 SGB V – womöglich einer vorherigen Bewilligung durch die entsprechende Krankenkasse des Versicherten bedürfen. Zwar handelt es sich bei § 23 Abs. 1 SGB V um einen gebundenen Anspruch des Versicherten. Doch geht die Vorschrift des § 275 Abs. 2 Nr. 1 SGB V offenbar davon aus, dass eine solche Bewilligung bei medizinischen Vorsorgeleistungen erforderlich ist. Würde ein entsprechender Leistungsantrag verlangt, würde dies den Zugang zu Behandlungsmaßnahmen der Disease Interception womöglich erschweren.

Immerhin wäre bei derartigen Leistungsanträgen keine Prüfung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) vorgesehen. Zwar sieht § 275 Abs. 2 Nr. 1 SGB V vor, dass die Notwendigkeit von medizinischen Vorsorgeleistungen nach § 23 SGB V in Stichproben durch den Medizinischen Dienst zu prüfen ist. Der GKV-Spitzenverband kann jedoch in Richtlinien Umfang und Auswahl der Stichproben konkretisieren und hiervon auch Ausnahmen zulassen. In der Richtlinie MDK-Stichprobenprüfung vom 2. Juli 2008²² ist eben dies geschehen. Darin wird festgelegt, dass keine Anträge nach § 23 Abs. 1 SGB V durch den MDK begutachtet werden.

III. Leistungspflicht zur Früherkennung bei Disease Interception

Wurde nach den genannten Maßstäben ein „krankheitswertiges“ oder „vorsorgebedürftiges“ Erkrankungsrisiko festgestellt, dürften die gesetzlichen Krankenkassen grundsätzlich dazu verpflichtet sein, die zur Disease Interception erforderlichen Behandlungs- bzw. Vorsorgemaßnahmen zu bezahlen. Allerdings: Eine derartige Leistungspflicht setzt in beiden Fällen denknötwendig voraus, dass bereits ein entsprechendes Erkrankungsrisiko festgestellt wurde. Damit das Konzept der Disease Interception in der Praxis funktioniert, müssen daher gleichzeitig auch Untersuchungsmaßnahmen leistungspflichtig sein, die zur Feststellung

²² Richtlinie über Umfang und Auswahl der Stichproben bei der Begutachtung durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung und Ausnahmen davon, nach § 275 Absatz 1 Nr. 1 SGB V (Richtlinie MDK-Stichprobenprüfung) vom 02. Juli 2008.

eines solches behandlungsbedürftigen Erkrankungsrisikos dienen. Unter welchen Voraussetzungen haben jedoch die Versicherten ein Leistungsrecht auf Untersuchungsmaßnahmen zur Erkennung entsprechender Erkrankungsrisiken? Wann wären entsprechende Untersuchungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung durch Laborärzte abrechenbar?

1. Leistungsrecht auf Maßnahmen zur Früherkennung von Erkrankungsrisiken

Ob ein Versicherter Anspruch auf Untersuchungsmaßnahmen hat, um ein bestimmtes Erkrankungsrisiko festzustellen, beantwortet sich wie folgt: Würde man davon ausgehen, dass dem jeweiligen Erkrankungsrisiko bereits ein Krankheitswert im Sinne des § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V zukommen würde und würde ein konkreter Verdacht hinsichtlich des Vorliegens eines solchen Risikos bestehen (z. B. wegen einer Familienanamnese), wäre die hiermit verbundene Untersuchung Teil der Krankenbehandlung gemäß § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V. Ähnliches gilt für die Frage, ob sich derartige Untersuchungsmaßnahmen auch als medizinische Vorsorgeleistungen im Sinne des § 23 SGB V qualifizieren ließen.

Anders sieht es aus, wenn bei dem jeweiligen Versicherten kein konkreter Verdacht besteht, dass ein entsprechendes Erkrankungsrisiko vorliegt. Hier ließe sich eine entsprechende Untersuchungsmaßnahme nach geltendem Recht nicht als Teil der Krankenbehandlung oder der Vorsorgeleistung qualifizieren. Vielmehr müsste dann diskutiert werden, ob es sich um eine Maßnahme zur Erfassung von gesundheitlichen Risiken und Früherkennung von Krankheiten handelte, die – unabhängig von einem konkreten individuellen Verdacht – von den gesetzlichen Kostenträgern gemäß §§ 25 ff. SGB V zu übernehmen wären. Dazu im Einzelnen:

a) Untersuchung als Teil der Krankenbehandlung gemäß § 27 SGB V

§ 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V legt fest, dass Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung haben, wenn die entsprechenden Maßnahmen notwendig sind, um u. a. eine Krankheit zu erkennen. In Folge dessen ist allgemein anerkannt, dass der Anspruch auf Krankenbehandlung auch diagnostische Maßnahmen umfasst.²³ Sofern daher aufgrund bereits erfolgter Voruntersuchungen oder anderer Indizien ein hinreichend konkreter Verdacht besteht, dass ein Versicherter unter einer Krankheit leidet, könnten entsprechende diagnostische Maßnahmen zur Abklä-

²³ Siehe z. B. *Nolte*, in: Kasseler Kommentar, SGB V, § 27 Rn. 49f.

.....

rung des Krankheitsverdachts zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung gebracht werden.

Die Frage der Leistungspflicht bereitet folglich keine Probleme, wenn bereits ein *konkreter Verdacht* bei dem jeweiligen Versicherten besteht, dass ein „krankheitswertiges“ Erkrankungsrisiko vorliegt, z. B. wegen anamnestischer Erkenntnisse oder von Versicherten eigeninitiativ gewonnener Daten. In diesem Fall dürfte grundsätzlich ein Leistungsrecht des Versicherten auf die entsprechende diagnostische Untersuchung zur Abklärung des Erkrankungsrisikos als Krankenbehandlung gemäß § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V bestehen. Je nach Art des zu behandelnden Erkrankungsrisikos wäre daher in medizinischer Hinsicht zu definieren, welche Anhaltspunkte und Indizien bei einem Versicherten einen solchen „Risikoverdacht“ hinreichend begründen könnten.

Würde es demgegenüber an einem solchen konkreten „Risikoverdacht“ fehlen, könnte jedenfalls gemäß § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V keine Maßnahme zur Früherkennung des bestehenden Erkrankungsrisikos beansprucht werden. Denn dann würde es sich nicht um eine diagnostische (die stets zumindest einen konkreten Krankheitsverdacht voraussetzt), sondern um eine prädiktive Untersuchung handeln. Für Maßnahmen ohne Krankheitsverdacht stellt das SGB V demgegenüber eigenständige Leistungen an anderer Stelle zur Verfügung, etwa in Gestalt von Früherkennungsmaßnahmen von Krankheiten gemäß § 25 SGB V.²⁴

b) Untersuchung als Teil der medizinischen Vorsorgeleistung gemäß § 23 SGB V

Denkbar ist allerdings auch, dass entsprechende prädiktive Untersuchungen im Rahmen einer medizinischen Vorsorgeleistung gemäß § 23 SGB V zu bezahlen wären. Zwar macht der Wortlaut der Vorschrift den Eindruck, dass die Vorschrift lediglich bestimmte ärztliche Therapien und die Versorgung mit Arzneimitteln erfasst. Es entspricht jedoch allgemeiner Auffassung, dass die Vorschrift auch Untersuchungsmaßnahmen zu Vorsorgezwecken erfasst. Denn gemäß § 28 Abs. 1 SGB V umfasst die ärztliche Behandlung u. a. auch Maßnahmen zur Früherkennung von Krankheiten.²⁵

Allerdings besteht hier – wie auch bei der Krankenbehandlung gemäß § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V – das Problem, dass eine solche Diagnostik nur dann als medizinische Vorsorgeleistung angezeigt ist, wenn nach den individuellen Verhältnissen

²⁴ Siehe hierzu nur *Fahlbusch*, in: *Schlege/Völzke, SGB V*, § 27 Rn. 57.

²⁵ Vgl. *Nolte*, in: *Kasseler Kommentar, SGB V*, § 27 Rn. 49.

konkrete Anhaltspunkte dafür bestehen, dass ansonsten eine zu verhütende Erkrankung künftig einzutreten droht. Es müssen also bereits hinreichende Anzeichen dafür vorliegen, dass eine durch ärztliche Behandlung verhütbare Krankheit künftig ernsthaft einzutreten droht und deshalb die Klärung der gesundheitlichen Situation konkret angezeigt ist, z. B. wegen anamnestischer Erkenntnisse oder durch von Versicherten eigeninitiativ bzw. als Selbstzahler gewonnener Daten. Es geht also um eine Diagnostik zur Krankheitsverhütung.²⁶

c) Untersuchung als Teil der Früherkennung von Krankheiten gemäß § 25 SGB V

Prädiktive Untersuchungen, mit denen das Vorhandensein eines bestehenden Erkrankungsrisikos auch ohne konkrete Verdachtsmomente festgestellt werden sollen, können als Früherkennungsmaßnahmen gemäß § 25 SGB V leistungspflichtig sein. Denn diese Vorschrift erweitert die Einstandspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung auch auf gesundheitliche Untersuchungen, die nicht schon durch individuelle gesundheitliche Beschwerden oder Risiken veranlasst sind. Es geht hier um eine standardisierte Abklärung bestimmter gesundheitlicher Risiken, die einer bestimmten Versichertengruppe allgemein drohen. Es geht also nicht um die Abwehr von konkreten, sondern um abstrakte Gesundheits- oder Krankheitsgefahren.²⁷ Das unterscheidet diese Gesundheitsuntersuchungen von Untersuchungen nach § 27 SGB V und § 23 SGB V, die jeweils *nur bei individuellem Anlass und mit hinreichend konkretem Verdacht* – sei es auf Vorliegen einer Erkrankung, sei es auf Vorliegen einer bevorstehenden Erkrankung – ermöglichen, eine Untersuchung durchzuführen.

Die Vorschrift gewährt damit Anspruch auf gesundheitliche Untersuchungen zu möglichen Vor- und Frühstadien von Krankheiten und Krankheitsrisiken, und zwar selbst dann, wenn individuell (noch) keine Krankheitsanzeichen bzw. kein Krankheitsverdacht bestehen. Insofern räumt § 25 Abs. 1 Satz 1 SGB V Versicherten Anspruch auf alters-, geschlechter- und zielgruppengerechte ärztliche Gesundheitsuntersuchungen zur Erfassung und Bewertung gesundheitlicher Risiken und Belastungen sowie zur Früherkennung von bevölkerungsmedizinisch bedeutsamen Krankheiten ein. In gleicher Weise regelt § 25 Abs. 2 SGB V einen Anspruch auf Untersuchungen zur Früherkennung von Krebserkrankungen.

²⁶ Siehe hierzu *Schütze*, in: Schlegel/Völzke, SGB V, § 25 R. 11.

²⁷ Siehe hierzu *Schütze*, in: Schlegel/Völzke, SGB V, § 25 Rn. 11ff.

Dieser Anspruch auf entsprechende Gesundheitsuntersuchungen setzt gemäß § 25 Abs. 3 SGB V allerdings voraus, dass es sich um Krankheiten handelt, die wirksam behandelt werden können, oder um gesundheitliche Risiken und Belastungen, die durch geeignete Leistungen zur verhaltensbezogenen Prävention vermieden, beseitigt oder vermindert werden können. Ferner ist erforderlich, dass das Vor- und Frühstadium entsprechender Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar ist, die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen und genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eindeutig zu diagnostizieren und zu behandeln.

Entscheidend ist vor allem: Es ist nach dem Gesetz Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses, in seinen Richtlinien das Nähere über Inhalt, Art und Umfang der Untersuchungen sowie das Vorliegen der gesetzlichen Voraussetzungen zu bestimmen. Auch bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss die Zielgruppen, Altersgrenzen und die Häufigkeit der entsprechenden Untersuchungen (vgl. § 25 Abs. 4 SGB V). Die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses, die den Anspruch der Versicherten auf Gesundheitsuntersuchungen insoweit konkretisieren (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie,²⁸ Krebsfrüherkennungs-Richtlinie),²⁹ enthalten bislang allerdings keine prädiktiven Untersuchungen, die „krankheitswertige“ oder „vorsorgebedürftige“ Erkrankungsrisiken feststellen sollen. Vielmehr geht es darin darum, vorhandene Erkrankungen – wenn auch möglicherweise im Frühstadium – durch in den Richtlinien abschließend definierte Tests bei bestimmten Populationen frühzeitig zu erkennen. Die bestehenden Richtlinien müssten daher in jedem Fall geändert werden, um derartige Untersuchungsmaßnahmen zu ermöglichen.

2. Leistungserbringungsrecht der Laborärzte betreffend Maßnahmen zur Früherkennung von Erkrankungsrisiken?

Wenn ein solcher Anspruch bestehen würde, würde dies noch nicht bedeuten, dass die entsprechende Untersuchung von den Vertragsärzten zu Lasten der jeweiligen Krankenkasse erbracht werden dürfte. Dies würde in der ambulanten

²⁸ Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) (Stand: 21. Juli 2016) sieht als Laboruntersuchungen lediglich Untersuchungen aus dem Blut (Gesamtcholesterin, Glukose) sowie Untersuchungen aus dem Urin (Eiweiß, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten und Nitrit) vor.

²⁹ Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL) (Stand: 20. Juli 2017) enthält keine prädiktiven genetischen Untersuchungen.

Versorgung voraussetzen, dass im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entsprechende Abrechnungsziffern vorhanden wären, nach denen die Laborärzte die jeweilige Untersuchung abrechnen dürften. Zudem könnte dies – je nach Testmethode – erforderlich machen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 135 Abs. 1 SGB V über den Nutzen der jeweiligen Untersuchungsmethode entscheidet, wenn es sich hierbei um eine neue Methode handeln würde.

Bei AMNOG-Arzneimitteln ist seit kurzem in § 87 Abs. 5 b SGB V vorgesehen, dass der EBM zeitgleich mit dem Nutzenbewertungsbeschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses anzupassen ist, wenn nach der Fachinformation die Anwendung des Arzneimittels eine zwingende (labor-)ärztliche Leistung vorsieht. Sofern in der Fachinformation genau beschrieben wird, bei welchen Populationen hinreichend konkrete Merkmale vorliegen, die die Durchführung eines Tests auf Vorhandensein eines erhöhten Erkrankungsrisikos rechtfertigen würden, wäre dies im EBM abzubilden.

IV. Fazit und Ausblick

Haben die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für Maßnahmen der Disease Interception zu tragen? Spezielle Vorschriften, die diese Frage ausdrücklich adressieren würden, gibt es nicht. Allerdings ermöglichen die existierenden Vorschriften und Prinzipien, eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen zu begründen. Dies gilt jedenfalls dann, wenn bei dem jeweiligen Versicherten ein „krankheitswertiges“ oder „vorsorgebedürftiges“ Erkrankungsrisiko festgestellt wurde. Die entsprechenden Behandlungsmaßnahmen ließen sich dann leistungrechtlich entweder als Krankenbehandlung nach § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V oder als medizinische Vorsorgeleistung nach § 23 Abs. 1 SGB V abbilden.

Das Problem besteht in der Beurteilung, ob der Zustand des Versicherten krankheitswertig oder vorsorgebedürftig ist. Die in der Rechtsprechung entwickelten Entscheidungs- und Abwägungskriterien erlauben nur sehr begrenzt eine belastbare Aussage hierüber. Es handelt sich um einen wertungsoffenen Abwägungsprozess im Einzelfall, der für alle Beteiligten zu nicht unerheblichen Rechtsunsicherheiten führen kann. Um Versicherten einen einheitlichen und flächendeckenden Zugang zur Disease Interception zu gewähren, erscheinen daher gesonderte gesetzliche Regelungen hierzu wünschenswert.

Eine andere Frage ist, ob die gesetzlichen Krankenkassen auch die Kosten für labordiagnostische Maßnahmen tragen müssen, die ein „krankheitswertiges“ oder

„vorsorgebedürftiges“ Erkrankungsrisiko feststellen sollen. Eine uneingeschränkte Leistungspflicht besteht gegenwärtig nur dann, wenn bereits ein *konkreter* „Risikoverdacht“ bei dem jeweiligen Versicherten besteht, z. B. wegen anamnestischer Erkenntnisse. Hier können Versicherte eine diagnostische Untersuchung zur Abklärung des Erkrankungsrisikos verlangen. Ein bereits bestehender „Risikoverdacht“ dürfte jedoch bei der Disease Interception nicht der Regelfall sein.

Eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung für nicht verdachtsbezogene prädiktive Untersuchungen besteht demgegenüber nur dann, wenn es sich um Früherkennungsmaßnahmen nach § 25 SGB V handelt. Diese Vorschrift erweitert die Leistungspflicht auch auf gesundheitliche Untersuchungen, die nicht durch individuelle gesundheitliche Beschwerden oder Risiken veranlasst sind, sondern eine standardisierte Abklärung bestimmter gesundheitlicher Risiken von näher definierten Populationen bezwecken. Für welche Versicherten welche Früherkennungsmaßnahmen leistungspflichtig sind, legt der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Richtlinien ³⁰ fest.

Prädiktive Untersuchungen, die „krankheitswertige“ oder „vorsorgebedürftige“ Erkrankungsrisiken feststellen sollen, sind in den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses bisher nicht vorgesehen. Vielmehr geht es darum, vorhandene Erkrankungen – wenn auch möglicherweise im Frühstadium – durch in den Richtlinien abschließend definierte Tests bei bestimmten Populationen frühzeitig zu erkennen. Die gesetzliche Einführung eines an den Gemeinsamen Bundesausschuss gerichteten Regelungsauftrags, spezielle Maßnahmen zur Früherkennung von „krankheitswertigen“ oder „vorsorgebedürftigen“ Erkrankungsrisiken in seinen Richtlinien vorzusehen, wäre daher im Sinne der Disease Interception empfehlenswert.

Ausblick

Disease Interception: Die Vision Realität werden lassen



**Dr. med.
Christoph Bug**

ist Medizinischer Direktor und Geschäftsführer von Janssen Deutschland.

Die vorliegende Publikation befasst sich mit einem Thema, das an der Schnittstelle zwischen medizinischer Vision und konkreter Forschung und Entwicklung liegt: Disease Interception. **Prof. Jessen** nennt diesen Ansatz ▶ S. 5 ff. in seiner Einleitung zutreffend eine „faszinierende Vorstellung“. Und die bewusst breit angelegte Bewertung durch Experten mit sehr unterschiedlichem wissenschaftlichen und beruflichen Hintergrund belegt diese Einschätzung.

Bevor jedoch hier die wichtigsten Erkenntnisse zu den Chancen und Risiken der Disease Interception beleuchtet werden, sei zunächst an jene erinnert, die von diesem neuen Therapieansatz profitieren sollen: die Patienten. Mit ihrem medizinischen Schwerpunkt auf onkologische Erkrankungen und der Alzheimer-Demenz zeigen die in dieser Aufsatzsammlung vertretenen Experten, was den eigentlichen Wert der Disease Interception ausmachen würde: Krankheiten, die im vollen Ausprägungsstadium zu großem Leid führen und derzeit nur unzureichend therapierbar sind, noch vor der Entstehung von Symptomen behandeln zu können.

Gerade für Alzheimer gilt: Die Zahl der Betroffenen nimmt stetig zu, eine kausale Therapie scheint in weiter Ferne. Wie **Prof. Rujescu** und **Dr. Maul** in ihrem Aufsatz schreiben, konnten die der Krankheit „[...] zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bisher nicht abschließend aufgedeckt werden. [...] Eine kausal, beziehungsweise im Sinne einer Disease Interception den Krankheitsverlauf modifizierende, wirksame Therapie der Alzheimer-Erkrankung existiert bislang nicht.“ ▶ S. 61 ff.

Umso sinnvoller erscheint deshalb eine frühe Intervention. Dass spezifische Biomarker identifiziert sind, die das Ausbrechen der Erkrankungen bereits Jahre im Vorhinein ankündigen, macht Hoffnung. Einfache Blut-

tests, die für ein Screening geeignet scheinen, sind in der Entwicklung. Ist es also nur eine Frage der Zeit, bis die Krankheit geheilt oder im Sinne der Disease Interception in ihrer Entstehung unterbrochen werden kann? Müssen wir also nur warten, bis die entsprechende Therapie entwickelt ist?

Die in dieser Aufsatzsammlung versammelte Expertise stellt die Komplexität des Themas eindrucksvoll dar. Entscheidend ist nämlich nicht allein, dass eine neue, gezielt wirkende medikamentöse Intervention, die das Entstehen von kognitiven Symptomen verzögern oder gar verhindern würde, von unschätzbarem Wert für die Betroffenen wäre. Genauso wichtig ist, dass eine solchermaßen innovative Therapie auch bei den Betroffenen in Deutschland ankommen müsste. Und das ist – so lassen sich die Ausführungen in diesem Heft zusammenfassen – Stand heute ausgesprochen fraglich.

Die wichtigsten Herausforderungen, die in den Autorenbeiträgen und Interviews deutlich herausgearbeitet wurden, lassen sich in vier Bereichen verorten:

- ▶ S. 199 ff. 1. **Dr. Stallberg** weist in seiner Arbeit zurecht darauf hin, dass Patienten von den Therapieansätzen der Disease Interception „[...] nur dann profitieren, wenn die hiermit verbundenen Leistungen von den zuständigen Kostenträgern [...] auch bezahlt werden.“ Da es hierfür keine speziellen und eindeutigen Vorschriften gibt, sind im derzeit bestehenden rechtlichen Rahmen Zweifel angebracht, dass dies der Fall sein würde. Es bestehen für alle Beteiligten nicht unerhebliche Rechtsunsicherheiten. Um Versicherten einen einheitlichen und flächendeckenden Zugang zur Disease Interception zu gewähren, seien daher gesonderte gesetzliche Regelungen wünschenswert.
- 2. Das aktuelle Verfahren zur Nutzenbewertung im Rahmen des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) ist für Meta-Innovationen wie Disease Interception-Ansätze nicht ausgelegt. Diese würden sehr lange Behandlungszeiträume abdecken; dafür sind randomisierte kontrollierte Studien, wie sie derzeit vorgesehen sind, weder geeignet noch ethisch vertretbar.
- ▶ S. 147 ff. **Prof. Wasem** schreibt in seinem Aufsatz hierzu, „[...] dass der Gesetzgeber gefordert ist, das heutige System zu ändern, sollte denn die Politik überhaupt erkennen, dass agiert und nicht reagiert werden muss.“ Es wäre zu wünschen, dass die vorliegenden Aufsätze dazu beitragen, diese Notwendigkeit zu verdeutlichen. Die Aussagen der im Rahmen dieser Aufsatzsammlung interviewten Gesundheitspolitiker und Vertreter von Krankenkassen lassen erkennen, dass der mit Disease Interception verbundene (Neu-)Regelungsbedarf durchaus gesehen wird.

3. Zudem werfen die Möglichkeiten der Disease Interception nicht zuletzt ethische Fragestellungen auf, die bisher nicht ausreichend gesellschaftlich diskutiert wurden und dementsprechend nicht beantwortet sind. Das gilt u. a. auch für das gesetzlich verbrieftete Recht auf Nichtwissen von Patienten, das angesichts der Möglichkeiten von Disease Interception kritisch zu hinterfragen wäre. Dies betrifft, wie **Prof. Winkler** in ihrem Aufsatz zeigt, nicht nur Patienten, sondern – der Behandlung vorgelagert – auch schon Probanden in den entsprechenden Studien. Schließlich muss auch das Dilemma neuer Möglichkeiten zur Diagnose von Krankheiten adressiert werden, für die eventuell noch keine entsprechenden „Interception“-Ansätze vorliegen. **Dr. Danner** schreibt hierzu warnend, dass prädiktives Wissen ohne therapeutische Option „[...] tief in das Leben der Betroffenen“ eingreife. ▶ S. 27 ff.
4. In enger Verbindung hierzu stehen, ebenfalls von Prof. Winkler erwähnt, die Herausforderungen der „Risikokommunikation“. Die Information, ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Erkrankung zu tragen, wird von Patienten häufig als Krankheitsdiagnose erlebt, auch wenn dies nicht der Fall ist. Disease Interception verlangt also von Ärzten in ihrer Funktion als Berater ihrer Patienten neue Kenntnisse und Fähigkeiten. Zusammen mit den Herausforderungen des technologischen Wandels (siehe hierzu die Aufsätze von **Dr. Langkafel, Prof. Werner, Dr. Berron/Prof. Düzel**) scheint eine Veränderung der Aus- und Weiterbildung erforderlich, wenn DI erfolgreich zum Einsatz kommen soll. ▶ S. 101 ff.
▶ S. 39 ff.
▶ S. 79 ff.

Mit diesen vier Punkten sind nur einige der aktuell bestehenden Herausforderungen angesprochen, die mit der Aussicht auf Disease Interception einhergehen. Sie alle verlangen vor allem eines: den offenen, lösungsorientierten Diskurs aller relevanten Player im deutschen Gesundheitswesen. Wir sollten uns schon heute mit den entsprechenden Fragestellungen befassen, gemeinsam nach Antworten suchen und notwendige Veränderungen auf den Weg bringen. Nur dann kann Disease Interception zukünftig jenen zugute kommen, die unmittelbar von diesem neuen Ansatz profitieren: den Betroffenen von heute und Patienten von morgen. **Prof. Jessen**, der Herausgeber der vorliegenden Sammlung aus wissenschaftlichen Originalbeiträgen und Interviews mit Meinungsbildnern aus Politik und Kassenlandschaft, bezeichnet Disease Interception in seinem Vorwort als eine „faszinierende Vorstellung“. ▶ S. 5 ff.

Die Veröffentlichung dieser Sammlung haben wir gern unterstützt, denn wir verstehen sie als eine Plattform für den wissenschaftlichen Diskurs über Disease Interception. Nur, wenn es uns gelingt, die Chancen und Herausforderungen von

Disease Interception evident zu beschreiben, kritisch zu hinterfragen und ergebnisoffen zu diskutieren, können wir diese „faszinierende Vorstellung“ Realität werden lassen – und so gemeinsam die Weichen für eine gesündere Zukunft stellen.

Allen Autoren und Interviewpartnern sowie dem Verlag von „Monitor Versorgungsforschung“, der eRelation AG, gilt unser ausdrücklicher Dank für ihren Beitrag zu diesem Vorhaben.

Autoren und Index



Dr. David Berron

ist Kognitiver Neurowissenschaftler an der Clinical Memory Research Unit, Department of Clinical Sciences Malmö der Universität Lund in Schweden.



Wichtige Stationen:

- Promotion (Dr. rer. nat.) am Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND) der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Magdeburg (DZNE)
- Visiting Researcher im Department of Brain and Cognitive Sciences des Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA
- Studium der Psychologie an der Universität Bremen mit dem Schwerpunkt Klinische Neuropsychologie
- Mitgründer der neotiv GmbH

Dr. Friedrich von Bohlen und Halbach

ist Geschäftsführer und Mitgründer der Molecular Health GmbH. Er ist seit Beginn seiner Karriere in den Life Sciences tätig und bringt mehr als 20 Jahre unternehmerische Erfahrung in die Branche ein. Zusammen mit Dietmar Hopp und Christof Hettich gründete er 2005 die dievini Hopp BioTech holding GmbH & Co. KG. Derzeit ist er Vorsitzender des Aufsichtsrats der Apogenix AG und der Novaliq GmbH sowie Aufsichtsratsmitglied der AC Immune SA, der CureVac AG, der immatics biotechnologies GmbH und der Heidelberg Pharma AG.



Wichtige Stationen:

- 1992 Projektleiter im Bereich Forschung & Entwicklung bei der Fresenius AG, Bad Homburg
- Im Anschluss war er Assistent des Aufsichtsratsvorsitzenden der FAG Kugelfischer KGaA, Schweinfurt
- Danach fungierte er als Vorstandsvorsitzender der Wasag Chemie AG, Essen. 1997 war er Mitbegründer der Lion Bioscience AG, Heidelberg (heute Expedeon AG), die er bis 2004 als CEO leitete
- Diplom in Biochemie der Universität Zürich und Promotion in Neurobiologie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule

Dr. med. Christoph Bug

ist seit 2018 Medizinischer Direktor und Geschäftsführer bei Janssen Deutschland. 2004 begann der Mediziner seine Laufbahn bei Janssen und war zunächst in den Bereichen Gesundheitsökonomie und Erstattung sowie Public Affairs tätig. Nach seiner Tätigkeit als Geschäftsführer eines mittelständischen Gesundheitsunternehmens kehrte er 2010 zu Janssen zurück. Zuletzt hatte er bei Janssen verschiedene Führungspositionen im kommerziellen und im Market Access Bereich in Europa und in den USA inne.



Wichtige Stationen:

- 2001 Promotion an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt (Main) im Bereich Kardiologie
- 2003 Internationaler MBA am Instituto de Empresa in Madrid, Spanien

Dr. Martin Danner

ist Jurist und Bundesgeschäftsführer der BAG SELBSTHILFE e.V. Nach seinem Studium in Heidelberg hat er einige Jahre als Rechtsanwalt mit der Spezialisierung im Gesundheitsrecht gearbeitet, bevor er im Jahr 2001 die Leitung des Referats Gesundheitspolitik und Selbsthilfeförderung der BAG SELBSTHILFE übernommen hat. Er ist seit dem Jahr 2004 Sprecher der Patientenvertretung beim Gemeinsamen Bundesausschuss und seit 2008 Bundesgeschäftsführer der BAG SELBSTHILFE.



Wichtige Stationen:

- Studium der Rechtswissenschaft
- Rechtsanwalt mit bundesweiter Tätigkeit für Patientinnen und Patienten in medizinrechtlichen Verfahren
- Seit 2004 Sprecher der Patientenvertretung im G-BA
- Seit 2016 Mitglied im Innovationsausschuss
- Mitglied in zahlreichen weiteren gesundheitspolitischen Gremien, wie dem IQWiG-Kuratorium, dem Beirat für die Teilhabe behinderter Menschen im Bundesministerium für Arbeit und Soziales
- Beirat von „Monitor Versorgungsforschung“

Prof. Dr. med. Emrah Düzel

ist seit 2008 Professor für Kognitive Neurologie und Direktor des Instituts für Kognitive Neurologie und Demenzforschung an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg. Zudem ist er seit 2012 Sprecher des Magdeburger Standorts des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen sowie Teilzeit-Professor für Cognitive Neuroscience des University College London, Institute of Cognitive Neuroscience (UCL).



Weitere Stationen:

- 1994-2003 Habilitation an der Universität Magdeburg
- 1994 Master-Thesis an der Universität Bonn
- Mitgründer der neotiv GmbH

Michael Hennrich MdB (CDU)

ist seit September 2002 Mitglied des Deutschen Bundestags als direkt gewählter Abgeordneter für den Wahlkreis Nürtingen. Wiederwahl 2005, 2009, 2013 und 2017 in den Deutschen Bundestag. Er ist Mitglied im Ausschuss für Gesundheit als Berichterstatter für den Bereich Arzneimittelversorgung und Apotheken für die CDU/CSU-Bundestagsfraktion, Obmann im Gesundheitsausschuss, stellv. Mitglied im Ausschuss für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, stellv. Mitglied der Parlamentarischen Versammlung des Europarates, Vorsitzender der Parlamentariergruppe arabisch-sprachige Staaten des Nahen Ostens.



Weitere Stationen:

- 1986-1991 Studium der Rechtswissenschaften in Passau und Bonn
- 1991 Erstes Juristisches Staatsexamen in Bonn
- 1995 Zweites Juristisches Staatsexamen in Bonn
- seit 1995 Selbstständiger Rechtsanwalt

Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann, MPH

ist Geschäftsführender Direktor des Instituts für Community Medicine und seit Januar 2012 W3-Professor für Bevölkerungsbezogene Versorgungsepidemiologie und Community Health an der Universitätsmedizin Greifswald. Er ist seit Dezember 2009 Leiter des Teilstandortes Greifswald des Partnerzentrums Rostock/Greifswald des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE).



Weitere Stationen:

- 12/2004-12/2011 Ordentliche C3-Professur „Versorgungsepidemiologie und Community Health“ an der Med. Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
- 11/2002-11/2004: C3-Stiftungsprofessur des BMBF für „Versorgungsepidemiologie und Community Health“ an der Med. Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
- 10/2000 Venia legendi für Epidemiologie und Public Health am Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften (FB 11) der Universität Bremen
- Er ist Mitglied des Herausgeber-Beirats der Fachzeitschrift „Monitor Versorgungsforschung“

Prof. Dr. med. Frank Jessen

ist seit 2015 Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln. 2010 erhielt er in Bonn eine W2-Professur für Klinische Demenzforschung und wurde zum stellvertretenden Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie benannt. Seit 2010 ist er auch assoziierter Forscher am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).



Weitere Stationen:

- bis 1995: Studium der Humanmedizin in Homburg / Saar und New York, im Anschluss war er im Institut für Neuropathologie der Universität Düsseldorf tätig
- Im Sommer 1996 wechselte er an die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik in Bonn
- Im Jahr 2002 wurde er dort Oberarzt und Leiter der klinischen Alzheimer-Forschung
- 2004 erfolgte die Habilitation für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

Franz Knieps

leitet seit dem 1. Juli 2013 als Vorstand den BKK Dachverband. Der 1956 geborene Jurist, Politik- und Literaturwissenschaftler weist jahrzehntelange Erfahrung im deutschen und internationalen Gesundheits- und Sozialwesen auf.

Weitere Stationen:

- 1987/88 wurde er als Referent an das Bundesarbeitsministerium abgeordnet
- 1990 politischer Berater des von Regine Hildebrandt geführten DDR-Ministeriums für Arbeit und Soziales. In dieser Zeit war Knieps u. a. als Geschäftsführer Politik beim AOK Bundesverband tätig, bevor er 2003 als Leiter der Abteilung Gesundheitsversorgung, Gesetzliche Krankenversicherung, Pflegesicherung zum Bundesministerium für Gesundheit in der Ära Ulla Schmidt wechselte
- Knieps arbeitete von 2009 bis 2013 als Berater für Gesundheits- und Sozialpolitik
- Er ist Herausgeber der Zeitschrift „Gesundheits- und Sozialpolitik“ und der BKK Dachverbandszeitschrift „Betriebskrankenkassen“
- Er ist Beirat von „Monitor Versorgungsforschung“



Dr. med. Peter Langkafel MBA

ist Gründer und Geschäftsführer der Digital Health Factory GmbH. Er war Arzt in verschiedenen (Universitäts-) Kliniken und in der allgemeinmedizinischen Praxis in Deutschland, den USA und in Mexiko, sowie Leiter von Forschungsprojekten in der Medizin (national und international).

Wichtige Stationen:

- Medizinstudium mit Approbation und Promotion
- Zertifikat „Medizininformatik“ der Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie GMDS e.V. und der Gesellschaft für Informatik (GI e.V.)
- Executive MBA Health Care Management



Prof. Dr. Johannes-Matthias Löhr

bekleidet den Lehrstuhl für Gastroenterologie & Hepatologie am Karolinska Institutet in Stockholm, Schweden. Er steht der medizinischen Pankreatologie vor und ist gleichzeitig Leiter des Forschungsschwerpunktes Pankreas. Als GI-Onkologe leitet er derzeit eine Studie mit präzisionsmedizinischem Ansatz beim Pankreaskarzinom. Er ist der erste zertifizierte Benutzer für das AI-gestützte Expertensystem zur Generierung evidenz-basierter Empfehlungen zur Tumorthherapie anhand NGS-Daten (MH Guide).



Wichtige Stationen:

- Vor seiner Berufung nach Stockholm, war er Professor für Molekulare Gastroenterologie an der Univ. Heidelberg und leitete die gleichnamige Klinische Kooperationseinheit am DKFZ. Gleichzeitig war er stellvertretender Klinikdirektor der II. Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum in Mannheim

Dr. med. Stephan Maul

ist seit Anfang 2018 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Sein Schwerpunkt liegt auf den molekulargenetischen Ursachen von psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Erkrankung und der Schizophrenie sowie genetischer Einflüsse auf die Kognition.



Wichtige Stationen:

- Von 2004 bis 2010 studierte er an der Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Seine ärztliche und wissenschaftliche Laufbahn begann er 2010 in der Klinik für Neurologie der Charité Berlin und am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
- 2014 Promotion über die Regulation des vesikulären Monoamintransporters 1

Prof. Dr. David Matusiewicz

ist Professor für Medizinmanagement an der FOM Hochschule – der größten Privathochschule in Deutschland. Seit 2015 verantwortet er als Dekan den Hochschulbereich Gesundheit & Soziales und leitet als Direktor das Forschungsinstitut für Gesundheit & Soziales (ifgs). Darüber hinaus ist er Gründungsgesellschafter des Essener Forschungsinstituts für Medizinmanagement (EsFoMed GmbH) und unterstützt als Gründer bzw. Business Angel Start-ups im Gesundheitswesen. Matusiewicz ist zudem in verschiedenen Aufsichtsräten (Advisory Boards) sowie Investor von Unternehmen, die sich mit der digitalen Transformation des Gesundheitswesens beschäftigen.



Wichtige Stationen:

- Vor seiner Professur arbeitete er mehrere Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen
- Berufserfahrung sammelte er bis 2017 zudem in der Stabsstelle Leistungscontrolling in der Gesetzlichen Krankenversicherung (Betriebskrankenkasse u. a. von Thyssen Krupp)

Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab

ist Oberarzt der Medizinischen Klinik, Abteilung Innere Medizin V des Universitätsklinikums Heidelberg und seit Oktober 2018 Inhaber der Professur für klinische und experimentelle Hämatologie an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg. Er ist stellvertretender Leiter des Heidelberger Myelomzentrums und zeichnet verantwortlich für das zugehörige translationale Forschungsprogramm, inklusive frühe klinische Studien.



Wichtige Stationen:

- Medizinstudium an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen, der Universität Zürich und der Tulane University, New Orleans, LA, USA
- Facharztausbildung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie an der Medizinischen Klinik V des Universitätsklinikums Heidelberg
- Postdoctor-Fellowship am Dana-Farber Cancer Institut der Harvard Medical School, Boston, USA
- Habilitation
- Forschungsgruppenleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum und Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. h.c. Herbert Rebscher

ist Leiter des Instituts für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (IGVresearch) und Professor für Gesundheitsökonomie und Gesundheitspolitik an der Rechts- und Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der Universität Bayreuth. Von 2004 bis 2017 war er Vorstandsvorsitzender der DAK-Gesundheit.

**Wichtige Stationen:**

- 1996-2004 Vorstandsvorsitzender des Verbands der Angestellten-Krankenkassen (VdAK)
- 1992-1996 Geschäftsführung des Verbands der Angestellten-Krankenkassen (VdAK)
- 1987-1992 Geschäftsführung Medizinischer Dienst der GKV (MDS)
- Er ist Beirat von „Monitor Versorgungsforschung“

Prof. Dr. Reinhold Roski

ist Herausgeber von „Monitor Versorgungsforschung“. Er lehrt seit 2002 das Fach Wirtschaftskommunikation mit den Schwerpunkten Marketing, Medienmanagement und Gesundheitskommunikation an der Hochschule für Technik und Wirtschaft Berlin (HTW Berlin).

**Wichtige Stationen:**

- Studium der Mathematik an der Georg-August-Universität Göttingen
- Promotion in Betriebswirtschaftslehre
- Zwölf Jahre lang Leitung des Programmbereichs Wissenschaft im Gabler Verlag, damals einem Unternehmen der Bertelsmann-Gruppe

Prof. Dr. med. Dan Rujescu

ist seit 2012 Direktor der Halleschen Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik. Dort forscht er insbesondere zu genetischen Faktoren und zu Biomarkern psychischer Erkrankungen. Er ist unter anderem Mitglied der „Highly cited researchers“ 2018 aller Fachrichtungen weltweit mit über 400 Originalpublikationen und einem Hirsch-Index von 73. Er ist ebenso Mitglied der World Society of Biological Psychiatry (WFSBP), für die er die Task Force Genetik leitet. Er ist ferner einer der drei Leiter des Referates „Genetik und Endophänotypen“ der DGBP sowie Vorsitzender der DASP.



Wichtige Stationen:

- Das Medizinstudium absolvierte er an den Universitäten Heidelberg und Essen
- Seine Doktorarbeit schrieb Rujescu über Neuropeptide
- Von 1995 bis 2012 war er u.a. als Geschäftsführender Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) tätig, wo er auch die Facharztausbildung absolvierte
- 2004 habilitierte er über die „Molekulargenetik suizidalen Verhaltens“

Dr. Christian Stallberg

ist Partner der auf Pharma und Life Sciences spezialisierten Rechtsanwaltskanzlei NOVACOS und berät Unternehmen und Verbände vor allem zu Fragen des Marktzugangs und der Erstattung von Arzneimitteln und Medizinprodukten im GKV-System. Er ist u. a. Lehrbeauftragter an der Universität Marburg im Pharmarecht, Mitglied des GRUR-Fachausschusses „Arznei- und Lebensmittelrecht“, Mitglied des Ausschusses „Markt und Erstattung“ des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) sowie Mitglied des „FB Market Access“ und des „FB DRG“ des Bundesverbands Medizintechnologie e.V. (BVMed).



Weitere Stationen:

- 1995-2000 Studium der Rechtswissenschaften in Münster
- 2000-2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Promotionsstudium in Münster
- 2004-2006 Rechtsreferendariat in Münster und London
- 2006-2007 LL.M.-Studium an der University of Cambridge (Vereinigtes Königreich)
- 2007-2016 Rechtsanwalt bei der Sozietät Clifford Chance

• **Prof. Dr. Andrew Ullmann MdB (FDP)**

ist seit 2017 Mitglied des Deutschen Bundestags als Abgeordneter mit dem Wahlkreis Würzburg, Mitglied im Ausschuss für Gesundheit und Stellv. Vorsitzender im Unterausschuss Globale Gesundheit. Ebenso ist er Stellv. Mitglied im Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung. Ullmann ist ebenso Sektionssprecher der Infektiologie beim BDI (Berufsverband Deutscher Internisten) und Beisitzer in der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO.



Wichtige Stationen:

- 1981-1987 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum, Abschluss mit medizinischem Staatsexamen
- 2008 Habilitation in der Universitätsmedizin Mainz
- Berufliche Stationen in Bochum, New York City, Mainz, Boston
- Seit 2012 Universitätsprofessor an der Universitätsklinik Würzburg

Prof. Dr. rer. pol. Jürgen Wasem

ist seit 2003 Inhaber des Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhls für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen.



Wichtige Stationen:

- Promotion an der Universität Köln, Habilitation an der Universität Bielefeld
- Uni Köln (Wiss. Mitarbeiter)
- Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (Referent)
- Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung (Projektleiter)
- Professuren an der Fachhochschule Köln, der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Universität Greifswald
- Vorsitzender der Schiedsstelle für Arzneimittelpreise und des Erweiterten Bewertungsausschusses für die vertragsärztliche Versorgung
- Langjähriger Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats zur Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs

Prof. Dr. med. Jochen A. Werner

ist seit 2015 Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender der Universitätsmedizin Essen.

Wichtige Stationen:

- Er studierte Humanmedizin in Kiel und nahm seine ärztliche Tätigkeit an der Kieler Univ.-HNO-Klinik auf
- 1993 habilitierte er sich für das Fach HNO-Heilkunde
- 1998 Ruf auf den Lehrstuhl für HNO der Philipps-Universität Marburg, diverse Tätigkeiten in akademischer Selbstverwaltung, u.a. Studiendekan
- 2011 Bestellung zum hauptamtlichen Ärztlichen Geschäftsführer der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
- Sprecher des Medical Boards der Rhön Klinikum AG
- Präsident der Dt. Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
- 2015 macht sich Werner als CEO der Universitätsmedizin Essen mit seinem Team auf den Weg, die Essener Universitätsmedizin mit ihren über 8.000 Beschäftigten in ein Smart Hospital zu überführen
- 2013-2015 Sprecher des Medical Boards der Rhön Klinikum AG
- 2015-2016 Präsident der Dt. Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie



Prof. Dr. med. Jens Wiltfang

hat seit 2013 den Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universitätsmedizin Göttingen inne, wo er die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie leitet. Seit 2014 ist er zudem im jährlichen Turnus Koordinator für die Klinische Forschung am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Zuvor war er u.a. Professor für Psychiatrie an der Universität Duisburg-Essen.



Wichtige Stationen:

- Von 2007 bis 2013 war er Professor für Psychiatrie der Universität Duisburg-Essen und leitete die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LVR Klinikum Essen. 2010 bis 2013 gehörte er zudem dem Vorstand des Proteinforschungskonsortiums PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe) an der Ruhr-Universität Bochum an
- Nach seiner Habilitation in Göttingen folgte er 2002 dem Ruf an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, wo er zuletzt bis 2007 stellvertretender Klinikdirektor und Leiter des Forschungslabors für Molekulare Neurobiologie war

Prof. Dr. med. Dr. phil. Eva Winkler

ist seit 2011 Oberärztin am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen und leitet dort den Forschungsschwerpunkt „Ethik und Patientenorientierung in der Onkologie“.

Wichtige Stationen:

- 2000 medizinische Promotion am Deutschen Krebsforschungszentrum/Universität Heidelberg
- 2001-2011 Weiterbildung zur Fachärztin Innere Medizin und Hämatologie/Onkologie, Klinikum Großhadern der Ludwig MaximilianUniversität, München
- 2002-2003 Research fellow an der Division of Medical Ethics, Harvard Medical School
- 2003-2004 Faculty fellow am Center for Ethics and the Professions, Kennedy School of Government, Harvard University
- 2006-2010 Doktoratsstudiengang mit Promotion in Medizin- und Gesundheitsethik, Universität Basel
- seit August 2018 Heisenberg Stiftungsprofessur der DFG für Translationale Medizinethik



Prof. Dr. Ina Zwingmann

ist seit April 2019 Professorin für Kommunikationspsychologie an der Europäischen Fachhochschule Rhein/Erft. Von 2016 bis März 2019 war sie Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Standort Rostock/Greifswald.

Wichtige Stationen:

- 2006-2012 Studium der Psychologie an der Technischen Universität Dresden, Abschluss: Diplom-Psychologin
- 2014-2016 Systemische Coachinausbildung, Freie Universität Berlin
- 2016-2018 Psychologische Psychotherapeutin (zugelassen zur Psychotherapie nach dem Heilpraktikergesetz)
- 2013-2016 Promotion an der Technischen Universität Dresden, Fachbereich Mathematik und Naturwissenschaften, Abschluss: Dr. rer. nat.
- 12/2017 bis heute Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Alzheimer Gesellschaft, Landesverband Mecklenburg-Vorpommern



Index

- A4-Studie 8
 Abeta-Peptid 71-74
 Acetylcholinesterase-Inhibitoren 62-63
 ADA-Health 109
 Aducanumab 64
 Algorithmen 9, 40, 95, 99, 101-102, 110-111, 127
 Alzheimer-Demenz 27-28, 35-37, 61, 63, 127, 142-144, 191, 194
 AMNOG 8, 162-163, 168, 174-176, 180, 193, 214, 220
 Amyloid-Hypothese 62
 Amyloid-Pathologie 7, 88
 Angelina Jolie 8, 148, 162, 190
 APP 61
 AQUILA 57
 ARAD 65
 Ärztemangel 42
 Arzt-Patienten-Verhältnis 39, 41-42, 47, 183
 Atabecestat 65
 BACE-I 73
 Bapineuzumab 64
 Beta-Faltblattkonformation 71
 Big Data 97, 101-102, 105-106, 110, 183
 Biobank 130
 Biomarker 5-7, 18, 32, 34-36, 52-57, 64-65, 69-71, 73, 78, 86-87, 94-97, 99-100, 112, 127, 130, 133, 135, 137-138, 140, 142-143, 149-150, 154, 160, 187, 189, 191, 194, 202, 219
 Blutassays 71
 BMBF 119, 147, 155, 228
 CAR-T-Zellen 162
 Casefinding 122
 Chemoprävention 28, 30-31, 52-53
 Chorea Huntington 35, 93
 Companion Diagnostic 149, 185
 COPD 112
 Counseling-Teams 23
 Crenezumab 63
 CSF Tau-Spiegel 65
 CTC 55, 93, 96
 Datenqualität 103-104
 Deep Learning 9, 39
 DEGAM 121, 131
 DELCODE-Studie 72
 DelpHi-MV 122-124
 DemTect 122-124
 DGHO 147, 155, 234
 DGN 121, 131
 DGPPN 121, 131
 Diarrhoe 31
 Differenzialdiagnostik 124
 Digital Health 101, 229
 digital health literacy 115
 Digital therapeutics 113
 Disruption 39
 DKFZ 59, 230
 Dr. Google 42
 DTX 113-116
 DZNE 2, 72, 77, 83, 122, 225, 228, 235-236
 Early Case Finding 129
 EBM 114, 175, 214
 E-Health 101
 EMEA 175
 Entzündungshemmer 53
 Erkrankungsrisiko 18-20, 34, 36, 44-45, 51, 65, 122, 126, 201-202, 204-205, 208-211, 214-215
 Erkrankungswahrscheinlichkeit 108, 199, 202-204
 Ethik 15, 46-47, 145, 236
 EVIC 138
 Fast Track 176-177
 Fatigue 31
 Früherkennung 19
 G-BA 114, 149-150, 153, 163, 176-177, 179, 187, 194-195, 226
 genetische Prädispositionen 18, 52, 54
 genetisches Risiko 17

- Genomatlas von Krebsvorstufen 54
 Genomdiagnostik 43
 Genomik 43, 54
 Genotyp ApoE-E4 127
 German Biobank Alliance 130
 German Study on Ageing, Cognition and Dementia 119
 Gesamtüberleben 31
 Gesundheitsfürsorge 6
 Gesundheitsvorsorge 12, 52
 GKV 149, 152, 175, 188-189, 200-201, 209, 232-233
 Glukose-Monitoring 42
 Grundgesetz 12, 25, 153
 Grundsatz der Verhältnismäßigkeit 25
 GSAV 150, 153, 165, 176
 HAS 172
 Hochdurchsatz 55, 96
 Humangenetik 35, 145
 IARC (Internationale Agentur für Krebsforschung) 51
 Informationswertanalyse 135, 137-138, 143
 Institut für PatientenErleben 47
 Interception Window 46, 126, 135
 IQWIG 226
 IV-Verträge 195
 JAMA 38, 59-60, 67, 90, 100, 113, 115
 Kaiser Permanente 14, 172
 Karolinska 172, 230
 KFE-RL 26, 213
 KI 41, 110
 Kompetenznetz Degenerative Demenzen 119
 Koronarstenose 30
 körperliche Unversehrtheit 12-13, 149
 Krankheitsbegriff 27, 36, 134, 147-148, 159, 168, 172-173, 201-202
 Krankheitsprozess 7, 17, 120, 125, 128-129
 Krankheitsvorsorge 13
 Künstliche Intelligenz 39, 43, 162
 kurative Versorgung 13, 171
 Lebenserwartung 11, 119, 125, 128, 182
 Liquid Biopsy 52, 55, 100
 Mammakarzinom 31, 100
 Mammographie-Screening 143
 Mastektomie 36, 204
 MCI 64-65, 70, 74
 MCI-AD 70, 74
 MDK 209
 Medical Cloud 46
 MGUS 56
 Mikrobiom 43
 Monitor Versorgungsforschung 5, 11, 178, 226, 228-229, 232
 Morbidität 119, 128, 141
 Morbiditätskompression 128
 Morbi-RSA 9, 154, 161, 181, 197
 Morbus Huntington 23
 NAKO Gesundheitsstudie 130
 Nebenwirkung 63
 Neo-Antigenen 54
 Neurofilamente 73
 Neuroinflammation 63, 73
 Neuroscience 37, 90, 133, 227
 Neurotransmission 63
 NfL 73-74
 NIA-AA 90, 133, 145
 NICE 172
 NUB 162
 Nutzenwahrscheinlichkeit 29
 Osteoporose 31
 Pankreaskarzinom 31, 96, 230
 Paradigmenwechsel 12, 65, 147, 160, 163, 168, 174
 Patientenautonomie 21, 24, 26, 116
 Personalisierte Medizin 99, 145
 Pflegeleistungen 119
 Pharmaindustrie 74, 99, 113, 115, 174
 Pharmakogenetik 43
 Präanalytik 130
 Prädiktives Wissen 23-24
 Prädiktoren 110, 134, 140
 Präkanzerose 28, 56
 Prävention 5, 7, 12, 19, 27, 34, 36, 38, 51-52, 93, 96-97, 125-126, 142, 154, 160-161, 171, 180, 197, 213

- Präzisionsmedizin 41-43, 97, 134-135, 185, 197
 PrEP 172
 Principles of Biomedical Ethics 29
 PRO 114
 Proteom 52
 Proteomik 54
 psychometrische Testbatterie 70
 pursuit of happiness 13
 QALY 138, 152
 RCT 126, 150, 175
 Real-Life-Effekt 180
 Recht auf Nichtwissen 18, 21-23, 26, 34-35, 144-145, 153, 164, 173, 178, 221
 Rechtfertigungsdruck 41
 Rehabilitation 46-47, 180
 Research Framework 90, 133, 145
 Rezidiv-Risiko 55
 Rheuma 37
 Rheumatoide Arthritis 27
 Risikokommunikation 9, 22, 26, 32, 35, 221
 Robotik 39
 SCD-AD 70, 74
 Screening 19, 28, 52, 59, 70-71, 74, 96, 100, 122-123, 131, 143, 149, 188-191, 220
 Sensitivität 6, 19-20, 74, 80, 84, 95, 110, 124, 127, 129-130, 152
 Shared Decision 10
 Smart Hospital 46-47, 235
 Smoldering Myeloma 6, 56, 57, 58
 SNOMED 104
 Spezifität 6, 19-20, 74, 80, 86-87, 95, 110, 124, 127, 129-130, 141, 152
 Stakeholder 179
 Sustained Virologic Response 164
 Talcott Parsons 13
 telemedizinische Konsultation 41
 therapeutische Option 19-21, 24, 221
 Trisomie 21 24
 Überlebensvorteil 14
 Versorgungsforschung 5, 11, 117, 119-121, 124, 129, 178, 226, 228-229, 232
 Versorgungsrealität 120, 126
 Veterans Affairs Administration 172
 Vorsorgebedarf 206-208
 Vorsorgeuntersuchungen 19, 172
 Wearables 46
 Welfarismus 138, 143
 Weltgesundheitsorganisation 12, 51, 187
 WHO-Strategie Europa 2020 13
 Window of Opportunity 125
 Youden-Index 71

Unterstützt von



Disease Interception

Krankheiten erkennen und aufhalten, bevor sie ausbrechen, ist eine faszinierende Vorstellung. Disease Interception hat genau dies zum Ziel. Das Konzept sieht vor, Betroffene deutlich früher zu diagnostizieren und zu therapieren als heute – vor dem Auftreten klinischer Symptome – und den Krankheitsprozess noch im präklinischen Stadium zu unterbrechen. Disease Interception würde einen Paradigmenwechsel für Betroffene, ihre Angehörigen, Ärzte und das Gesundheitssystem insgesamt bedeuten. Damit einher gehen Fragen, die weit über die Medizin hinausreichen, darunter gesellschaftliche, regulatorische, rechtliche und ethische Fragen. Um sie zu beantworten, bedarf es eines Diskurses aller Akteure. Diese Publikation, unterstützt von Janssen Deutschland, leistet dazu einen Beitrag. Die Herausgeber, Prof. Dr. med. Frank Jessen und Dr. med. Christoph Bug, haben namhafte Experten aus Medizin, Forschung, Gesundheitswirtschaft und Gesellschaft eingeladen, das Konzept der Disease Interception zu bewerten. Die Beiträge orientieren sich an folgenden Leitfragen:

Wie würden sich

- Diagnose und Behandlung,
- Zulassung und Erstattung,
- das Arzt-Patienten-Verhältnis,
- das Gesundheitssystem insgesamt

durch Disease Interception verändern? Welche Rahmenbedingungen sind erforderlich? Welche Aspekte bedürfen einer Klärung – medizinisch, gesellschaftlich und regulatorisch?



ISBN 978-3-9814519-6-2

VERSORGUNGS
monitor FORSCHUNG