

Disease Interception auf den Punkt

Der Grundgedanke von Disease Interception ist die Identifizierung und Therapie von Betroffenen, nicht von Patienten. Das neuartige Konzept beruht auf drei Säulen:

- Der Betroffene sollte noch keine Symptome aufweisen. Wenn die Erkrankung ausgebrochen ist, könnte es schon zu spät für Disease Interception sein.
- Voraussetzung für die Anwendung von Disease Interception ist die Entwicklung validierter Biomarker mit hinreichend hoher Sensitivität und Spezifität, um die Erkrankung im präsymptomatischen Stadium zu erkennen.
- Gekoppelt an die frühe Identifizierung der Betroffenen mittels Biomarker ist der Beginn einer hochspezifischen Therapie, die zielgenau in die frühe Pathophysiologie der Erkrankung eingreift, um die weitere Entwicklung zu stoppen, zu verzögern oder umzukehren und die Symptomanifestation zu verhindern.

Disease Interception und Prävention

Worin unterscheidet sich Disease Interception von der Prävention?

- Disease Interception unterscheidet sich grundlegend von einer Krankheitsprävention.
- Wenn eine Erkrankung durch präventive Maßnahmen verhindert wird, kann das Auftreten von Symptomen unterbunden werden.
- Im Gegensatz zu Disease Interception ist Prävention jedoch nicht mit dem Einsatz spezifischer Biomarker und einer gezielten Therapie verknüpft (Beispiel: Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen durch Nikotinkarenz, Bewegung oder Diät basiert nicht auf dem Einsatz von Markern).

Arzt-Patienten-Kommunikation verändert sich

Disease Interception wirft eine Reihe ethischer Fragen auf, die insbesondere das Arzt-Patienten-Gespräch sowie das Recht auf Nichtwissen betreffen.

Eine besondere Herausforderung besteht darin, gesunde Menschen darüber zu informieren, dass sie allein aufgrund des Nachweises eines prädiagnostischen Markers ein Risiko für eine lebensbedrohliche oder lebensverändernde Krankheit haben, von der jedoch zunächst nicht klar ist, ob sie überhaupt ausbrechen wird. „Wir müssen respektieren, dass die Betroffenen ein Recht auf eine offene Zukunft haben, wenn sie von Risiken nichts wissen wollen“, so Professorin Eva Winkler, Leiterin „Ethik und Patientenorientierung in der Onkologie“ am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen, Universität Heidelberg.

Zudem haben die Patienten auch ein Recht auf Nichtwissen. Das gelte vor allem dann, wenn es keine Therapieoptionen gebe. Gerade im Bereich der Onkologie sei bekannt, dass nicht

Disease Interception: innovative Form individualisierter Medizin

Krankheiten schon vor dem Auftreten erster Symptome zu erkennen und ihren Ausbruch durch frühzeitige, gezielte Interventionen zu verhindern, ist das Ziel von Disease Interception. Über dieses neue Konzept, das einen Paradigmenwechsel in der Medizin einläutet, diskutierten Experten in Berlin.

Disease Interception sieht vor, Menschen mit einem besonders hohen Risiko für eine schwerwiegende Erkrankung mittels hochspezifischer, validierter Biomarker frühzeitig zu identifizieren und noch im präsymptomatischen Stadium kurativ zu behandeln. Auch wenn das Konzept noch visionär erscheint, könnte es schon in naher Zukunft die bisherigen Vorstellungen von Krankheiten und ihrer Behandlung grundlegend verändern – weg von der klassischen „Reparaturmedizin“, hin zu einer hochpräzisen Frühintervention bei besonders gefährdeten Personen, noch bevor sie das symptomatische Stadium erreichen. Wie sich Disease Interception als breites medizinisches Versorgungskonzept umsetzen lassen könnte und welche medizinischen, ethischen, rechtlichen und auch zulassungsrelevanten Herausforderungen sich daraus für Ärzte, Patienten, Politik und das gesamte Gesundheitssystem ergeben, war Gegenstand eines interdisziplinären Expertenworkshops unter Leitung von Wolfgang van den Bergh, Chefredakteur der Ärzte Zeitung. Ziel des Workshops war es, diese Herausforderungen aus unterschiedlichen Perspektiven zu beleuchten und gemeinsam Antworten auf eine Vielzahl relevanter Fragen zu finden.

Die Vorstellung, eine Erkrankung bei einem noch beschwerdefreien

Menschen entdecken und das weitere Vorschreiten des zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesses durch eine zielgenaue Behandlung stoppen zu können, sei aus medizinisch-ärztlicher Sicht faszinierend, so Professor Frank Jessen, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universität Köln. Bei vielen Erkrankungen, wie der Alzheimer-Demenz oder Krebserkrankungen, ist die symptomatische Phase aber zugleich die Endstrecke der Erkrankung. „Therapeutisch kann man in dieser Phase oft nicht mehr viel bewirken“, konstatierte Jessen. Daher sei Disease Interception gerade für neurodegenerative oder onkologische Erkrankungen ein vielversprechender Ansatz.

Disease Interception entkoppelt die Definition einer Krankheit von der Notwendigkeit, dass bereits Symptome vorliegen. Damit verändert sich die ärztliche Tätigkeit erheblich. Sofern in Zukunft erste Disease-Interception-Therapien zur Verfügung stehen, könnte das Konzept dem Arzt erstmals in der Geschichte der Medizin erlauben, nicht mehr nur Symptome von kranken Patienten zu lindern, sondern proaktiv tätig zu werden und das Auftreten von Symptomen bei Hochrisikopersonen zu vermeiden. Das impliziert zugleich eine Neudefinition von Begrifflichkeiten

wie „Gesundheit“ und „Krankheit“.

Suche nach validen Biomarkern

Eine der wesentlichen Voraussetzungen für die Umsetzung von Disease Interception ist die Entwicklung von diagnostischen Biomarkern mit hoher Sensitivität und Spezifität, mit denen sich bei noch beschwerdefreien Patienten mit ausreichender Sicherheit voraussagen lässt, ob ein Krankheitsprozess symptomatisch wird oder nicht. „Das Besondere an dem Konzept der Disease Interception ist die Verknüpfung eines spezifischen Krankheitsmerkmals mit einem Medikament, das zielgenau in die pathophysiologische Kaskade eingreift und sie im Idealfall zum Stoppen bringt oder aufhält“, erläuterte Jessen. Damit geht Disease Interception sowohl über die Ziele und Möglichkeiten von Screening als auch von sekundärpräventiven Maßnahmen hinaus. „Screening ist die Testung auf eine bestimmte Erkrankung in der breiten Bevölkerung“, so Jessen. Der präzise Eingriff in die zugrundeliegende Krankheitsursache ist zugleich der wesentliche Unterschied zu dem weiter gefassten Konzept der Sekundärprävention, das nicht zwingend eine spezifische molekulare Therapie erfordert, sondern auch durch weniger spezifische Maß-

nahmen eine Verzögerung des Krankheitsauftritts erreichen soll, also weniger fokussiert ist

Erste Erfolge einer Frühintervention

Was sich durch eine Frühintervention im präsymptomatischen Stadium erreichen lässt, zeigt die hohe Erfolgsrate des Darmkrebs-Screenings. „Die Vorstellung, Patienten für immer von Krankheiten zu befreien, ist zumindest für Alzheimer und ähnlich komplizierte Erkrankungen in absehbarer Zeit nicht realistisch“, gab Jessen zu bedenken. Realistisch sei hingegen eine partielle Disease Interception: also die Verzögerung des Krankheitsverlaufs durch frühe Diagnose und Intervention in einem Stadium, in dem es noch keine kognitiven Defizite gibt. Neue Biomarker für das asymptomatische Stadium der Alzheimer-Krankheit und die Entwicklung neuer Therapieansätze könnten aber in Zukunft ermöglichen, den Ausbruch einer Demenz zu vermeiden. Dr. Martin Danner, Bundesgeschäftsführer der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG), betonte, dass die neu eröffneten diagnostischen Möglichkeiten aus Sicht der Patienten enorme Chancen bieten, Krankheitsverläufe schon vor der klinischen Manifestation der jeweiligen Erkrankung zu unterbrechen oder zumindest zu verlangsamen.

gemeinsam mit den Patienten getroffen werden, was laut Winkler hohe Anforderungen an die Arzt-Patienten-Kommunikation stellt.

Besondere Aufklärungserfordernisse

Welche Erwartungen Patienten mit der Aussicht auf eine frühestmögliche therapeutische Intervention im Sinne von Disease Interception verbinden, erläuterte Dr. Martin Danner, Bundesgeschäftsführer der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG). Generell sei es aus Sicht von Patienten natürlich wünschenswert, schwere Erkrankungen von vorneherein an ihrem Ausbruch zu hindern. Aber es gebe durchaus auch Skepsis und Vorbehalte. Letztendlich müsse jeder Einzelne abwägen, ob er sich für oder gegen eine Früherkennungsmaßnahme und eine entsprechende Therapie entscheidet. Einerseits lässt sich nicht mit 100-prozentiger Sicherheit voraussagen, ob die Erkrankung tatsächlich ausbricht. Andererseits besteht das Risiko, die Chancen auf Heilung zu versäumen. „Deshalb ist eine sorgfältige Aufklärung durch den Arzt extrem wichtig“, so Danner. „Die Patienten müssen wissen, warum sie zu einer Hochrisikogruppe

gehören, wie valide der angebotene Test ist und welche therapeutischen Optionen überhaupt zur Verfügung stehen.“

Umfassende Unterstützung nötig

Eine weitere Herausforderung für den Arzt ist die Begleitung des Patienten wenn die Testergebnisse vorliegen. Hochrisikopatienten zu identifizieren, reicht allein nicht aus. Vielmehr benötigen die Betroffenen eine optimale psychosoziale Betreuung – vor allem wenn sie einer Subpopulation angehören, für die noch keine Intervention-Ansätze vorliegen. Ohne Therapieoption greift das prädiagnostische Wissen tief in die Lebensplanung der Betroffenen ein. Ethische und datenrechtliche Probleme ergeben sich auch dann, wenn die Betroffenen nicht einwilligungsfähig sind oder es sich um Erkrankungen mit genetischer Disposition handelt. Was, wenn das Testergebnis auch für Verwandte relevant ist? Wie ist das Recht auf Nichtwissen angesichts der Möglichkeiten von Disease Interception zu bewerten? „Disease Interception ruft einen enormen Unterstützungs- und Schutzbedarf für die Betroffenen hervor“, konstatierte Danner.

Wirksamkeitsnachweis: neue Studienkonzepte gesucht

Sollte Disease Interception Wirklichkeit werden, dann hätte dies auch erhebliche Auswirkungen auf das Zulassungsverfahren und die Nutzenbewertung künftiger medikamentöser Interception-Ansätze. Reicht der bisherige Goldstandard der randomisierten kontrollierten Studie dann noch aus oder müssen neue Wege beschritten werden?

Diagnose und therapeutische Intervention bei symptomfreien Menschen vorzuerlagern, die aufgrund von prädiktiven Biomarkern ein hohes Krankheitsrisiko aufweisen, wirft Fragen auf: Wie ist der Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Disease Interception-Ansätzen zu erbringen? Und welche Risiken können bei welcher Wirksamkeit eingegangen werden?

„Auch wenn die randomisierte, kontrollierte Studie der Goldstandard bleibt, so haben wir doch gelernt, dass dieser Ansatz in bestimmten Situationen, z. B. in der Krebstherapie oder auch bei Alzheimer-Demenz an Grenzen stößt“, so Professor Karl Broich, Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Verlässliche Marker finden

Es ist nicht zu erwarten, dass die Wirksamkeit künftiger Disease-Inter-



Professor Karl Broich



Professor Andrew Ullmann



Professor Herbert Rebscher, Franz Knieps

ception-Therapien mit denselben Parametern gemessen werden kann, die für konventionelle Arzneimittel gelten. Aus Sicht des BfArM ist die Entwicklung geeigneter Biomarker der erste Schritt für die Durchführung klinischer Prüfungen mit neuartigen Interception-Therapien für einen gut definierten Krankheitsmechanismus in einer eng festgelegten Patientenpopulation.

Zusätzlich zu den prädiktiven Markern bedarf es aber auch verlässlicher Verlaufsmarker. Gerade bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer ist zu erwarten, dass die Therapiestrategie im Laufe des Lebens angepasst werden muss. Verlaufsmarker könnten dabei helfen, den optimalen Zeitpunkt für den Wechsel der Therapiestrategie zu finden.

Neue Studiendesigns erforderlich

„Wie das alles in Studien finanzierbar und praktikabel untersucht werden kann, muss in Zukunft noch geklärt werden“, sagte Broich. Studien von

Real-World-Daten generieren

Wichtige Fragen, die bei der Studienplanung adressiert werden müssen, betreffen u. a. die Wahl geeigneter Kontrollgruppen, vergleichbarer wirtschaftlicher Therapien und der erforderlichen Laufzeit der Studie. Nach

wie vielen Jahren lässt sich beurteilen, ob das Interception-Konzept tatsächlich den Ausbruch der Krankheit verhindern kann? Die Teilnehmer des Expertenworkshops sprachen sich dafür aus, für die Zulassung und Nutzenbewertung von zukünftigen Disease-Interception-Ansätzen ergänzend zu dem konventionellen Weg randomisierter, kontrollierter Studien verstärkt Real-World-Daten zu generieren – beispielsweise auf Basis gut angelegter Register oder einer sorgfältigen Dokumentation in spezialisierten Patientenzentren. Aus dieser Datenfülle könnten mittels intelligenter Algorithmen Subgruppen von Patienten identifiziert werden, die eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit für den Ausbruch der jeweiligen Erkrankung haben und somit von der Interception-Therapie am stärksten profitieren.

Was aber das Design solcher Real-World-Studien und der Datenanalyse betrifft, besteht nach Auffassung der Experten weiterhin noch ein großer Forschungsbedarf.

de“, gab Knieps zu bedenken. Allerdings zeige die Erfahrung der vergangenen Jahrzehnte, dass der anfänglich hohe Preis für eine neue Therapie sinkt, wenn sie in den Masseneinsatz komme.

Neue Erstattungsanforderungen

Wenn der Krankheitsbegriff und die Leistungspflicht vorverlagert werden, wie es das Prinzip von Disease Interception vorsieht, sollten nach Meinung von Knieps neue Anforderungen für die Erstattung und Bepreisung entwickelt werden. „Für Disease-Interception-Ansätze müssen andere leistungsrechtliche Parameter gelten als bei konventionellen Therapien.“

Für Disease-Interception-Ansätze müssen andere leistungsrechtliche Parameter gelten als bei konventionellen Therapien.

Franz Knieps, Vorstand BKK Dachverband e. V.

„Für Disease-Interception-Ansätze müssen andere leistungsrechtliche Parameter gelten als bei konventionellen Therapien.“

„Wie das alles in Studien finanzierbar und praktikabel untersucht werden kann, muss in Zukunft noch geklärt werden“, sagte Broich. Studien von

Neue Wege in Forschung und Entwicklung

Nicht nur für Ärzte ist Disease Interception mit einem Umdenken verbunden. Auch die Hersteller von Arzneimitteln müssen neue Wege einschlagen – in der Forschung, in der Entwicklung von Biomarkern und zielgerichteten Wirkstoffen sowie bei Planung und Durchführung von Studien zum Nachweis des klinischen Nutzens und der Unbedenklichkeit. „Neben der großen Chance, einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von Krankheiten einzuleiten, gibt es viele offene Fragen, die beantwortet sein müssen, um Therapien zukünftig tatsächlich zum Einsatz bringen zu können. Wir sehen es als unsere Aufgabe, diese Therapien nicht nur zu entwickeln, sondern auch den Diskurs zur Beantwortung der offenen Fragen zu unterstützen“, so Dr. Christoph Bug, Medizinischer Direktor und Geschäftsführer von Janssen Deutschland. „Wir tun gut daran, schon heute den gesellschaftlichen Diskurs zu diesen Fragen zu starten und nicht erst dann, wenn Disease Interception Wirklichkeit geworden ist. Betroffene sollten so schnell wie möglich von diesem Therapiansatz profitieren können.“

Die Daten für die Zulassung oder die Nutzenbewertung zu erbringen, sei nicht trivial, ergänzte Dr. Dorothee Brakmann, Leitung Gesundheitsökonomie, Marktzugang und Erstattung bei Janssen. Registerdaten und Big Data einerseits und die Entwicklung innovativer statistischer Analysemethoden – Stichwort künstliche Intelligenz – andererseits könnten die Realisierung der innovativen Form von Präzisionsmedizin in Zukunft vorantreiben. Die komplexe Thematik ist von hoher gesamtgesellschaftlicher Relevanz.

dann diskreditieren wir ein Konzept, das sich noch gar nicht richtig entfalten konnte.“

Fazit für die Praxis

Disease Interception ist ein vielversprechendes, innovatives, individualisiertes Konzept, um Menschen mit einem hohen Risiko für eine schwere Erkrankung noch vor dem Auftreten erster Symptome mittels Biomarker zu detektieren und den Ausbruch der Erkrankung durch eine zielgenaue medizinische Intervention zu verhindern. Es ist Präzisionsmedizin par excellence. Auch wenn Disease Interception noch visionär anmutet, gilt es schon heute, die damit verbundenen medizinischen, ethischen, gesellschaftlichen und leistungsrechtlichen Herausforderungen in enger Zusammenarbeit aller Akteure in Angriff zu nehmen, die Voraussetzungen zu schaffen und der Disease Interception den Weg in die Zukunft zu bahnen. Außerdem sollte die Methodendebatte vorangetrieben werden, um festzulegen, welche Studienkonzepte und Studiendaten in Bezug auf Disease Interception relevant sind.

VERANSTALTUNG
Expertenworkshop „Disease Interception und die Herausforderungen für Patienten, Ärzte und das gesamte deutsche Gesundheitssystem“, dbb forum, Berlin, 5. Juni 2019

IMPRESSUM
Springer Medizin Verlag GmbH, Corporate Publishing, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführer: Joachim Krieger, Fabian Kaufmann
Verantwortlich: Ulrike Häfner | Bericht: Abdol A. Ameri, Weidenstetten | Redaktion: Dr. Tobias Berenz
© Springer Medizin Verlag GmbH
Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature
Druck: ColdsetInnovation Fulda GmbH & Co. KG, Eichenzell
Mit freundlicher Unterstützung der **Janssen-Cilag GmbH, Neuss**