

Kritische Würdigung des Trends "Personalisierte Medizin"

Die Diskussion um den möglichen Megatrend Personalisierte Medizin (PM) wird nicht mehr ausschließlich von deren Nutznießern beherrscht. Zunehmend mischen sich neue kritische Stimmen in den Jubelchor ihrer Befürworter. Eine Analyse der Stimmungen und Meinungen der Stakeholder der Personalisierten Medizin von Walter Pytlik, BioRegionUlm.

Vertreter der gesetzlichen Krankenkassen sehen nicht nur Chancen, thematisieren auch Risiken einer maßgeschneiderten Medizin. Das Netzwerk Evidenzbasierte Medizin widmet dem Thema im März einen ganzen Kongress. Das innovationsgeneigte Bundesforschungsministerium hat die PM als eines der sechs Aktionsfelder ihres milliardenschweren Förderprogramms bezeichnet. Eine Umfrage bei den Akteuren zeichnet ein mittlerweile buntes Bild.

Große Erfolge? Bis jetzt Fehlanzeige

Vorneweg: Zwar ist der Begriff der PM schillernd und mehrdeutig, in der öffentlichen Debatte verengt er sich aber oft auf biomarkergestützte maßgeschneiderte Arzneimittel.

Vorsichtig optimistisch gibt sich der Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA). Zwar läuft bei jedem dritten fortgeschrittenen Projekt (ab klinischer Phase II) ein Programm zur Identifizierung von Personalisierungsmarkern (meist Gensignaturen) mit. Diese sollen nach Verbandsangaben Wirkung, Verträglichkeit oder Dosierung entwickelter Wirkstoffkandidaten beeinflussen können. Die 2009 durchgeführte Umfrage bei seinen Mitgliedern zeigte, dass PM-Strategien schon eingesetzt werden, längst aber nicht immer erfolgreich sind. Der Verband führt auf seiner Website (www.vfa.de/personalisiert) aktuell elf Wirkstoffe auf, für die in Deutschland ein Gentest vorgeschrieben ist (oder ein Test, der den Genstatus indirekt ermittelt) und weitere drei Wirkstoffe, für die ein solcher Test empfohlen ist.

Die Sorge mancher Marketingmanager, maßgeschneiderte Medikamente würden das Geschäft (Stichwort Blockbuster-Modell) verderben, ist nach Verbandssicht einer grundlegend anderen Sichtweise gewichen: Maßgeschneiderte Medikamente ließen sich als positives Verkaufsargument einsetzen, frei nach dem Motto: teuer, aber dafür wirksamer. Zwar erwartet die Pharmedia, dass sich die Personalisierung auf weitere Indikationen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausweitet. Vorerst aber werde die Onkologie vorherrschen.

Das Prinzip Hoffnung

Das oft zitierte Beispiel der Companion Diagnostics ist nach VfA-Darstellung nicht mehr als eine Hoffnung. Bislang werden die Biomarker wenn überhaupt, dann in Phase III oder erst nach der Zulassung des Arzneimittels entdeckt. An den vollmundigen Versprechen zum Kostensenker PM will sich die Pharmalobby nicht beteiligen.

Ein Trend zu einem bestimmten Geschäftsmodell lässt sich nach Beobachtung des VfA noch nicht ablesen: Es gebe In-House-Lösungen, Kooperationen mit Biotech-Firmen oder Übernahmen, oder aber Unternehmen suchten aktiv Diagnostika-Firmen zur Entwicklung von Testsystemen für gefundene Biomarker.

Die forschende Pharmaindustrie hat die PM fest in den Entwicklungsprozess integriert, doch die Erfahrung der vergangenen Jahre habe gezeigt, dass man längst nicht bei jedem Projekt fündig werde. Bislang habe die Pharmaforschung bei vielen Medikamenten einen solchen Biomarker nicht an die Hand bekommen.

Für rote Biotechs ein wichtiges Thema

Für viele Biotech-Unternehmen ist die PM nach Einschätzung des Verbands Bio Deutschland ein wichtiges Thema für Medikamentenentwickler ebenso wie für Firmen der molekularen Diagnostik sowie für bestimmte Servicedienstleister. Ein Großteil der Diagnostik-Firmen arbeitet nach Auskunft der Berliner Verbandsgeschäftsstelle schon profitabel. Für den Branchenprimus Qiagen sei die PM sogar von zentraler Bedeutung. Beim möglichen Kooperationspartner Big Pharma indes gibt es nach Beobachtung der KMU-geprägten Biotech-Interessenvertreter kein einheitliches Geschäftsmodell mehr. Auf den Deutschen Biotechnologietagen, die im Mai 2011 in München stattfinden und die sich als Trendsetter für die Branche verstehen, ist der PM auch ein Themenblock gewidmet.

Für den Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) ist die PM noch Zukunftsmusik, wirtschaftlich kaum relevant. Zumindest gilt dies für Marktschätzungen zum dritten Quartal 2010 in Deutschland. Danach nimmt das Segment Gentest weniger als ein halbes Prozent (10,8 Mio. Euro) des milliarden schweren deutschen Marktes ein. Der VDGH, dessen 89 Mitgliedsfirmen Diagnostica und Life-Science-Research-Produkte herstellen oder vertreiben, repräsentiert rund 90 Prozent des inländischen Umsatzes mit Diagnostica. Knapp zwei Drittel (62 Prozent) der Firmen betreiben Forschung und Entwicklung. 68 Prozent der Firmen haben in Deutschland Produktionsstätten. Dabei hat die Biotechnologie einen hohen Stellenwert: Rund 35 Prozent des Inlandsumsatzes werden mittels biotechnologischer Verfahren erwirtschaftet.

Für die medizintechnischen Verbände ist die PM momentan allenfalls ein Zukunftsthema, konkrete Produkte sind eher relevant für die Arzneimittelindustrie als für die Medizinprodukte-Industrie. So sieht es der Bundesverband Medizintechnologie oder auch der Hightech-Industrieverband Spectaris.

Ist der Umsatz wichtiger als der Nutzen?

Bei den Anwendern und Kostenerstattern werden die Verheißungen der PM naturgemäß kritischer gewürdigt. Eine kritische Auseinandersetzung mit dem Thema kündigt die Jahrestagung des Netzwerks Evidenzbasierte Medizin vom 24. bis 26. März (<https://www.gesundheitsindustrie->



Hardy Müller fordert eine differenzierte Diskussion.
© TK

www.ebm-kongress.de/) an. Das interdisziplinäre und multiprofessionelle Forum sieht „mehr Fragen offen als beantwortet“. Zum Beispiel diese: Erklären Biomarker Krankheitsursachen hinreichend? Werden Gesundheitserhaltung, Prävention und Krankheitsverlauf verbessert? Taugen die biomarkergestützten Gesundheitsaussagen für Patient und Prävention? Lassen sich die Methoden zum Nachweis klinischer Wirksamkeit überhaupt auf die PM anwenden oder braucht es andere Ansätze? Die Kritik kulminiert im Verdacht, der im Gewand der Frage daherkommt: „Soll unter dem Etikett „individualisierte Medizin“ eine Gesundheitswirtschaft gefördert werden, in der Umsatz wichtiger ist als der Nutzen für den Patienten?“

Auch gesetzliche Krankenkassen setzen sich mittlerweile mit dem Trendthema PM auseinander. Hardy Müller vom Wissenschaftlichen Institut der Techniker Krankenkasse für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG) hält eine kritische und ausgewogene Diskussion darüber für dringend erforderlich. Auf ihrem Kongress „Arzneimittelversorgung 2.0 - die Zukunft hat begonnen“ diskutierten am 22. Februar 2011 Wissenschaftler, Pharmavertreter und Journalisten über Fluch und Segen der PM. Müller sieht wohl die Möglichkeiten der PM, aber er will vorher eine kritische, differenzierte Diskussion darüber.

Onkologika bedrohen Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens

Ein Dorn im Auge sind den Krankenversicherern die „obszönen Preise“ neuer Arzneimittel, vor allem von Krebsmedikamenten, deren zusätzlicher Nutzen schwer nachweisbar sei. Der Krankenkassen-Vertreter verweist auf wissenschaftliche Berechnungen aus den USA (Fojo, Grady: How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question. JNCI J Natl Cancer Inst (2009) 101 (15): 1044-1048. doi: 10.1093/jnci/djp177). Danach würden die Kosten eines intensiven und extensiven Einsatzes neuer Onkologika die derzeitigen Mittel zur Behandlung von Krebs um das Hundertfache übersteigen und bedrohten die Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens.

Angst vor Nische-Bustern

Noch eine Sorge treibt die gesetzlichen Krankenversicherer um: Die PM mache jedes Medikament zum „Orphan Drug“, wenn jedes Indikationsgebiet zerstückelt und jede Krankheit zur seltenen Krankheit "herunterindividualisiert" werde. Damit, fürchten die Versicherer, hätte die Pharma-Industrie ein Schlupfloch gefunden, um die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel zu umgehen, denn eine solche erspart den umsatzschwachen (unter 50 Mio. Euro) Medikamenten das neue Arzneimittelgesetz (AMNOG). Dass die seltenen Krankheiten im Gesundheitsforschungsrahmenprogramm des Bundes relativ unverbunden unter dem Förderbereich Individualisierte Medizin auftauchen, dürfte die Spekulationen eher befördern.

Die ethische Diskussion hält Müller für völlig unzureichend, die „muss erst geführt werden“, fordert der Kassenvertreter. Er hält eine informierte Entscheidung des Patienten bei Aussagen zu statistischen Krankheitswahrscheinlichkeiten für unmöglich. Erörtert werden sollte aus Sicht der Gesundheits- und Gesellschaftspolitik auch die zusätzliche Eigenverantwortung und stärkere Verantwortlichkeit des Patienten, an deren Ende womöglich eine Gesundheitspflicht steht.

Auch für individualisierte Ansätze lassen sich Studien erstellen



Bedroht die PM den informed consent (informierte Einwilligung)?
© AOK Bundesverband

Auch die größte gesetzliche Krankenversicherung, die AOK, fürchtet das Trojanische Pferd der Orphan Drugs, womit die Industrie die evidenzbasierte Nutzenbewertung umginge. Anders als die Pharma-Industrie es glauben machen wolle, lassen sich auch Studien für individualisierte Ansätze erstellen. Deshalb hat Gerhard Schillinger, Geschäftsführer des Stabs Medizin im AOK-Bundesverband, ein Konzept zum Studiendesign für individualisierte Ansätze bei Wissenschaftlern in Auftrag gegeben. Dieses soll veröffentlicht und diskutiert werden. Die Hoffnung dahinter: Akzeptiert die Welt der Wissenschaft ein solches angepasstes Studiendesign, muss sich die Industrie damit auseinandersetzen und kann sich nicht mehr herauswinden.

Kassen-Mantra: Zusatznutzen muss nachweisbar sein

Schillinger ist Mediziner genug, um nicht auch den Traum der PM zu träumen, allerdings mit einer Einschränkung: Man muss den Zusatznutzen der individualisierten Therapie nachweisen können. AOK-Mann Schillinger unterscheidet die Weiterentwicklung der Differenzierung von Krankheiten, aus der neue in Diagnose und Therapie homogene Krankheiten resultieren, vom Wunschtraum der PM, bei der letztlich jeder Mensch aufgrund seines individuellen Genprofils eine andere Therapie erhalten würde. Den bisherigen Nutzen einer individualisierten Therapie hält Schillinger angesichts der vollmundigen Versprechen für überschaubar. Gerade mal zehn Wirkstoffgruppen für eher kleine Patientengruppen gebe es.

Keine ungeprüfte Einführung von Gentests

Fragwürdig und problematisch wird es für Schillinger, wenn Lobbyisten die routinemäßige Durchführung von Gentests zur Wirksamkeit eines Brustkrebsmittels propagieren und Patientinnen, wie unabhängige Studien ergeben haben, von möglicherweise wirksamen Therapien ausschließen würden.

Konkret geht es einen 700 Euro teuren Genchip-Test des Pharma-Unternehmens Roche, der Aussagen zur wahrscheinlichen Wirksamkeit des Brustkrebsmittels Tamoxifen trifft. Das Mittel senkt die Rezidivrate bei hormonsensitiven Brustkrebs-Tumoren um 50% und die Sterblichkeit um 30%. Tamoxifen selbst ist nur wenig wirksam, sondern wird im Körper durch das Enzym CYP2D6 in seinen hochwirksamen Metaboliten Endoxifen umgewandelt.

Bei dem für dieses Enzym kodierenden Gen gibt es eine große Varianz, die meist die Enzymaktivität nicht beeinträchtigt. Acht Prozent der europäischen Bevölkerung jedoch haben Genvarianten, die das Enzym nicht aktivieren, so dass die Umwandlung von Substraten von CYP2D6 wie unter anderem Tamoxifen erheblich gestört ist. Der Gentest kann diese genetischen Varianzen diagnostizieren und ist angesichts der hohen Brustkrebshäufigkeit sehr lukrativ. Viele Lobbyisten, moniert Schillinger, propagieren diesen Test, um Frauen mit negativem Test die Behandlung mit Tamoxifen zu ersparen. Auch einzelne Selbsthilfegruppen, wie Mamazone, schließen sich bereits dieser Empfehlung an.

Wenn Lobbyisten über das Ziel hinausschießen

Die Empfehlung der Lobbyisten hält allerdings einer Überprüfung nicht stand. Schillinger verweist auf zwei 2010 unabhängig voneinander erschienene systematische Literaturlauswertungen, eine von Higgins und Steams aus der Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore und eine von Hiltrud Brauch und Werner Schroth vom Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart und Universität Tübingen.

Beide Gruppen schlossen aus dieser Datenlage, dass aufgrund des Mangels an übereinstimmenden und prospektiven Daten die Einführung eines routinemäßig durchgeführten Tests zur CYP2D6-Gentypisierung verfrüht sei. Nur für postmenopausale Frauen, die die Wahl zwischen verschiedenen Hormontherapien haben, könne dieser Test eine Entscheidungshilfe geben. Bei jüngeren prämenopausalen Frauen, für die diese Therapiealternativen nicht bestehen, gäbe es keine Evidenz für die Verwendung des Tests, der daher nicht in Betracht gezogen werden könne.

Demnach riskieren diejenigen, die diesen Genchip-Test vollmundig empfehlen, dass sie Frauen, die keine gleichwertige Therapiealternative zu Tamoxifen haben, eine möglicherweise wirksame Therapie vorenthalten.

Ungeachtet des möglichen Einzugs personalisierter Therapien verdient ein Hinweis von Schillinger noch Beachtung. 1980 wurde festgestellt, dass die platinhaltige Chemotherapie bei Hodenkrebs die Überlebenschance von 50 auf 95 Prozent steigert. Es dauerte 25 Jahre, bis diese Erkenntnis zum letzten Kliniker vordrang. Bis viele Patienten tatsächlich von den Segnungen der PM profitieren, könnten demnach noch viele Jahre vergehen.

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Die personalisierte Medizin kommt aus den Startblöcken