

## Die ultimative Leitlinie

In der kleinbürgerlichen Siedlung, in der ich lebe, ist der Vorgarten ausschlaggebend. Die Nachbarn schließen stringent von den Blümchenbeeten auf den Charakter des Besitzers. Während die Natur mit einem nicht zu überbietenden Fleiß immer wieder neues Chaos erschafft, ist dem Menschen ein Ordnungssinn mitgegeben. Irgendein Hirnareal sagt uns, dass es netter wirkt, wenn Blumen in Reih und Glied stehen. Diese Ordnungsliebe macht nicht Halt bei der Anordnung von Stiefmütterchen. Überall dort, wo es etwas zu standardisieren gibt, bemüht sich der Mensch um Gleichmacherei.

Deshalb versuchen Leitlinien, auch alle medizinischen Abläufe so exakt zu standardisieren, dass jeder Patient möglichst dieselben Heilungschancen bekommt, egal wer ihn untersucht oder therapiert. Den Novizen unter den Behandlern geben sie ein festes Raster und dem Rechtsanwalt ein zusätzliches Einkommen, falls dagegen verstoßen wurde. Aber ist Medizin wirklich standardisierbar? Die Titelgeschichte will Zweifel wecken, und die sind berechtigt.

Die Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) hat über tausend Leitlinien publiziert, die vieles bis ins letzte Detail regeln – zum Beispiel die Behandlung der Müdigkeit oder die Grübchenversiegelung. Was uns definitiv noch fehlt, ist eine *Leitlinie Individualisierte Medizin*, die zwingend vorschreibt, dass man Unterschiede zwischen Patienten berücksichtigen muss, weil jeder von ihnen ein Individuum ist.

*Prof. Dr. Erich Kasten  
Mitglied der Redaktion*



## Individualisierte Medizin

### Biomarker kontra Blockbuster

**Die individualisierte Medizin markiert einen Wendepunkt in der Diagnostik und Therapie. Viele neue Medikamente dürfen nur gegeben werden, wenn auch ihr „molekulares“ Ziel bekannt ist. Das hat weitreichende medizinische und ökonomische Folgen.**

In der Filmindustrie steht das Wort Blockbuster für besonders erfolgreiche „Straßenfeger“, und auch in der Medizin schreiben Blockbuster Erfolgsgeschichten: 1899 Aspirin, 1906 Insulin, 1928 Penicillin – so ging es über 100 Jahre weiter bis zu Valium und Viagra. Doch neuerdings kommt ein Begriff in Mode, der genau das Gegenteil beschreibt: Die individualisierte (auch personalisierte) Medizin begreift den einzelnen Patienten als Persönlichkeit und seine Krankheit als individuelle Mischung aus Veranlagungen, Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüssen.

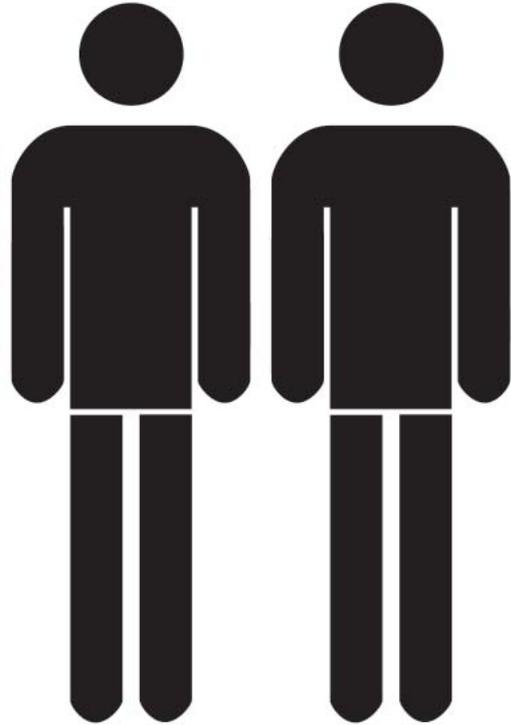
### Megatrend oder heiße Luft?

In Lehrbüchern und Zeitschriften (*HealthAcademy 2012, Laborwelt 1/2013*) oder auch in Finanzbriefen für Investoren (*BCNP Consultants, Global Investor*) steht nun zu lesen, dass sich die individualisierte Medizin zu einem Megatrend des 21. Jahrhunderts auswachsen wird. Fragt man dazu aber einen praktizierenden Arzt, wird er womöglich achselzuckend anmerken, dass die Medizin den kranken Menschen seit Aristoteles und Hippokrates als

Individuum (lat. unteilbar) ansieht und jeden Einzelnen dementsprechend behandelt. Was sollte daran nun plötzlich anders sein? Ist der „Megatrend“ womöglich nichts als heiße Luft?

So einfach darf man es sich nicht machen, denn die individualisierte Medizin bringt als zusätzliches ätiologisches Element den biochemischen Geno- und Phänotyp ein. Dadurch will sie die Wirksamkeit von Medikamenten bei bestimmten Patienten gezielt steigern und unerwünschte Nebenwirkungen vermindern.

Zugegeben: Der Begriff ist unglücklich gewählt, ähnlich wie „Biomedizin“ (gibt es eine unbiologische Medizin?). Das Kernproblem der Diskussionen um Sinn und Unsinn des neuen Modebegriffs liegt wohl darin, dass sich Mediziner, Wissenschaftler und Politiker nicht einig sind, was man nun genau unter „individualisierter Medizin“ versteht. Selbst das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) konstatiert im *Aktionsplan Individualisierte Medizin*<sup>1</sup>, der am 22. April 2013 in Berlin vorgestellt wurde: „Der Begriff ist erst vor wenigen Jahren entstanden, eine all-



gemeingültige Definition gibt es bislang nicht. “Was es aber gibt, sind Informationen zu den Hintergründen der Namensgebung in einer Broschüre der vom BMBF geförderten Initiative *m<sup>4</sup> Personalized Medicine*, aus der die Erläuterung im blauen Kasten stammt<sup>2</sup>.

### Unterschiedliche Definitionen

Die Quintessenz lautet: Eine absolut individualisierte, das heißt für einen einzelnen Patienten maßgeschneiderte Therapie gibt es (von seltenen Ausnahmen abgesehen) nicht. Aber es werden zunehmend Medikamente entwickelt, die – im Gegensatz zu den Blockbustern – nur bei einer relativ kleinen Patientengruppe wirken, dort aber sehr viel spezifischer. Die Erkennung und Auswahl dieser Subpopulation nennt man in der Medizin Stratifizierung (lat. *stratum* = Schicht, *facere* = machen).

Die terminologische Verwirrung rührt wohl daher, dass man in der Literatur drei unterschiedliche „Patientenschichten“ findet, die alle unter demselben Begriff der Individualisierung subsummiert werden: Zum einen geht es um Patienten mit seltenen genetischen Erkrankungen, sogenannte *Orphan Diseases*, die eine sehr spezielle Therapie erfordern. Zum zweiten verstehen Pharmakologen darunter die Möglichkeit,

mit genetischen Tests interindividuelle Unterschiede in der Metabolisierung von Medikamenten vorherzusagen.

So werden zahlreiche Antidepressiva und Neuroleptika durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 abgebaut. Bei acht Prozent der Bevölkerung liegt jedoch eine inaktive, bei einem Prozent eine überaktive Enzymvariante vor. Deshalb kann ein und dieselbe Dosierung bei der ersten Patientengruppe zu gefährlicher Wirkstoffakkumulation mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen, bei der zweiten dagegen nahezu wirkungslos sein.

### Biomarker

Die dritte und heute am häufigsten genannte Definition bezieht sich auf eine noch relativ junge Klasse von Medikamenten, die ein ganz bestimmtes, krankheitsrelevantes Zielmolekül angreifen. Sie dürfen deshalb nur dann verschrieben werden, wenn vorher durch einen Biomarkertest gesichert wurde, dass der Patient das Zielmolekül auch wirklich besitzt. Unter Biomarkern versteht man in diesem Zusammenhang Gensequenzen sowie daraus abgeleitete

Proteine und Stoffwechselprodukte, die einen spezifischen Krankheitsprozess charakterisieren und objektiv messbar sind. Die Bestimmung solcher Biomarker im Rahmen der individualisierten Therapie fasst man unter dem Begriff *Companion Diagnostics* zusammen.

Als Geburtsstunde dieses dritten Paradigmas einer individualisierten Therapie gilt der 25. September 1998, als die *Food and Drug Administration* (FDA) die Gabe des Brustkrebsmedikaments Trastuzumab (Herceptin) vom Nachweis der Überexpression eines Genprodukts (HER-2) abhängig machte. Seither kamen nach Angaben des Verbands forschender Arzneimittelhersteller in Deutschland gerade einmal zwanzig Wirkstoffe auf den Markt, die dieser Definition entsprechen. Darunter befinden sich 17 gegen Krebs, zwei gegen HIV/AIDS (Abacavir, Maraviroc) und eines gegen Mukoviszidose (Ivacaftor).

### Ein Zukunftsmarkt

Medikamente, die einen gezielten genetischen Vortest erfordern, machen aktuell nur etwa ein Prozent aller vermarkteten

## Sind Namen Schall und Rauch?

Im internationalen, angelsächsisch geprägten Sprachgebrauch hat sich das Wort *personalized medicine* etabliert. Allerdings sollte im philosophischen Sinn der Terminus *Person* für das menschliche Wesen als Ganzes – mit allen physischen, psychischen und sozialen Aspekten – reserviert bleiben. Wenn man sich auf biologische Merkmale beschränkt, ist *personalisierte Medizin* folglich nicht korrekt. Deshalb bevorzugt man zumindest in Deutschland den Begriff *individualisierte Medizin*. Auch das kann falsche Erwartungen wecken, weil es suggeriert, dass künftig maßgeschneiderte Medikamente für ein bestimmtes Individuum entwickelt

würden, was aber nur in den allerseltensten Fällen möglich ist (zum Beispiel mit patienteneigenen Antikörpern). Wirklich korrekt wäre der in der Fachliteratur verwendete Begriff *biomarkerbasierte stratifizierende Medizin*. Da man das aber kaum aussprechen kann, bleiben wir lieber bei *individualisiert* und denken daran, dass Namen letztlich Schall und Rauch sind. Sollte das Konzept eines Tages in all seinen Details verstanden und in der Praxis etabliert sein, dann ist es durchaus denkbar, dass wir weder den Zusatz *personalisiert* noch *individualisiert* brauchen, sondern einfach wieder *Medizin* sagen.

gh

<sup>1</sup>www.bmbf.de/pub/BMBF\_Aktionsplan\_IndiMed.pdf

<sup>2</sup>www.m4.de/infomaterial.html

Arzneimittel aus, und umgekehrt erreichen *Companion Diagnostics* nur ein Prozent Anteil am Diagnostikmarkt. Das liegt vor allem an der Komplexität der Materie. Denn nicht immer ist die Sachlage so einfach wie bei Herceptin und Her2-Test, wo der Nachweis einer Überexpression den Einsatz eines Inhibitors rechtfertigt. Bei der AIDS-Behandlung mit Abacavir führt beispielsweise das Vorliegen der genetischen HLA-Variante B\*5701 bei 50 Prozent der Patienten zu einer lebensbedrohlichen, aber ursächlich ungeklärten Überempfindlichkeit gegen das Medikament. Um die Forschung in diesem anspruchsvollen Bereich voranzutreiben und damit den Wirtschaftsstandort Deutschland zu stärken, stellt das BMBF bis 2016 etwa 360 Millionen Euro an Fördermitteln zur Verfügung.

Für die Zukunft rechnen die Fachleute mit erheblichem Marktwachstum, insbesondere im Bereich der *Companion Diagnostics*. Zum einen haben viele Pharmaunternehmen erkannt, dass ein guter Test für ein spezifisches Zielmolekül die Arzneimittelentwicklung erheblich beschleunigt. In der präklinischen Phase werden heute bereits 60 Prozent aller Medikamente gemeinsam mit einem diagnostischen Test entwickelt, in Phase I Studien sind es 50 Prozent.

Zum anderen werden *Companion Diagnostics* besser vergütet als herkömmliche Diagnostika, denn sie tragen letztlich dazu bei, dass die extrem teuren neuen Krebs-, AIDS- oder Rheuma-Medikamente nur denjenigen Patienten gegeben werden, die auch wirklich davon profitieren. Langfristig kann das zu einer Verschiebung von Therapie- zu Diagnostika-Ausgaben im gesamten Gesundheitssystem führen. Biomarker kontra Blockbuster lautet die Devise. 🌸

Prof. Dr. Georg Hoffmann  
Chefredakteur

## Ein neuer Leuchtturm in München

„München leuchtet“ – das ist nicht nur eine Ehrenmedaille für verdiente Bürger der bayerischen Landeshauptstadt, sondern auch ein Stück Selbstverständnis. Diese Stadt hat eine Reihe von Leuchtturmprojekten vorzuweisen, darunter zwei Spitzenuniversitäten.

Seit ihrem Erfolg im bundesweiten Spitzencluster-Wettbewerb (*Leading Edge Cluster Competition*) strahlt sie nun noch ein bisschen mehr Glanz aus: Fördermittel in Höhe von 100 Millionen Euro sollen dazu beitragen, dass sich München bis zum Jahr 2020 zu einem *International Centre of Excellence for Personalized Medicine* entwickelt.

In Deutschland gibt es mehrere vom BMBF ausgezeichnete Spitzencluster, die dieses neue Paradigma der Medizin bearbeiten. Doch die meisten greifen nur bestimmte Teilaspekte heraus, zum Beispiel die individualisierte Immuntherapie in Mainz ([www.ci-3.de](http://www.ci-3.de)) oder die zellbasierte molekulare Medizin in Heidelberg ([www.biorn.org/de/](http://www.biorn.org/de/)).

Wesentlich umfassender ist die in der Bioregion München angesiedelte Initiative *Personalized Medicine and Targeted Therapies* ausgelegt. Sie umfasst rund 35 Forschungs- und Entwicklungsprojekte – vorwiegend Kooperationen zwischen Biotech-Unternehmen und Wissenschaftlergruppen – sowie Plattformprojekte, die die nötige Infrastruktur beisteuern (Biobanken, Unterstützung klinischer Studien, eAcademy usw.).

Das Themenspektrum der Projekte reicht vom Krebs bis zu Infektionskrankheiten, von *Companion Diagnostics* bis zur Zelltherapie. *MorphoSys* ist eines der Leuchtturm-Unternehmen; seine Pipeline umfasst über 70 Kandidaten antikörperbasierter Medikamente gegen Krebs, rheumatoide Arthritis und M. Alzheimer, von denen bereits 21 gemeinsam mit Partnern wie Novartis, Roche und Pfizer klinisch erprobt werden.

Als Erfolg verbucht die Initiative aber auch den Kauf von Münchner Startup-Unternehmen durch Pharmakonzerne, z. B. von *Corimmun* durch *Janssen* (Biomarker für die Erkennung medikamenten-induzierter Herzarrhythmien) und von *Micromet* durch *Amgen* (trifunktionale Antikörper gegen Krebszellen). Solche Übernahmen stellen sicher, dass auch innovative Entwicklungen von kleinen Unternehmen, die kostspielige klinische Studien nicht finanzieren könnten, den Weg zum Patienten finden werden.

gh



Bild: Michael Nagy, Presseamt München und Urdine Art / Fotolia.com, Montage: Armin Bach