

Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Der pharmakologische Fortschritt erfordert eine stärker wissenschaftsgenerierende Medizin

DR. FLORIAN STAECK

Die medikamentöse onkologische Versorgung zeigt sich seit mehreren Jahren in einem grundlegenden Umbruch: weg von der ausschließlichen zytostatischen Chemotherapie, hin zu einer gezielten Attacke auf Angriffsziele in auf der Krebszelle samt ihren Abwehrmechanismen. In schneller Folge wurden und werden neue Medikamente zugelassen – allein seit 2011 über 100. Viele von ihnen beruhen auf neuen Wirkprinzipien, manche von ihnen sind in einem beschleunigten Verfahren zugelassen worden. Viele dieser neuen Substanzen erhöhen die Überlebenschancen der Patienten, aber sie steigern auch die Herausforderungen an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Die erforderliche stadienassoziierte Behandlung, die Schwierigkeiten bei der Validierung prädiktiver Marker und die zumeist unbefriedigende Evidenzlage unmittelbar nach der Zulassung erfordern eine wissenschaftsgenerierende Medizin. Denn fehlende Langzeitergebnisse und Sicherheitsaspekte erschweren das ärztliche Handeln.

Doch dies verlangt eine ausreichend entwickelte Infrastruktur für die klinische Forschung ebenso, wie die systematische Generierung von Wissen aus der Versorgung – insbesondere Letzteres ist in Deutschland nicht hinreichend etabliert. Dies stellten die Teilnehmer des 21. Frankfurter Forums fest, die am 25./26. Oktober 2019 unter dem Generaltitel „Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie“ in Fulda tagten. Thematisch schloss diese Veranstaltung an die Tagung des Frankfurter Forums im Frühjahr 2019 an. Damals diskutierten die Teilnehmer, welche regulatorischen, ethischen und ökonomischen Herausforderungen die stratifizierte Medizin sowie Big-Data-Anwendungen nach sich ziehen.

Kennzeichnend für Deutschland sei der von Politikern oft bekräftigte Wille, dass Patienten zeitnah am Fortschritt

in Diagnostik und Therapie teilhaben sollen. Dem stehe aber die fehlende respektive unzureichend finanzierte Infrastruktur für Grundlagenforschung, klinische Forschung sowie Versorgungsforschung entgegen, hielten Teilnehmer fest. Angesichts der Tatsache, dass rund jeder vierte Todesfall in Deutschland einer Krebserkrankung zuzuschreiben ist, verlangten Teilnehmer, Staat und Gesellschaft müssten sich auf ambitioniertere Ziele verpflichten.

Die „Vision Zero“, die in der Arbeitssicherheit, Flug- und Verkehrssicherheit vor über 20 Jahren eingeführt wurde, sei ein Ansatz, der das nötige Umdenken in der Onkologie begleiten sollte. Die Entschlossenheit, mit der beispielsweise seit den 1970er Jahren die Zahl der jährlichen Verkehrstoten von rund 21 000 auf zuletzt rund 3500 gesenkt wurde, lasse erahnen, welches Potenzial mit einem solchen Ansatz in der Onkologie einhergehen könnte. Allein an Darmkrebs stürben in Deutschland jährlich in etwa so viele Patienten wie im Straßenverkehr – und das bei einer Krebserkrankung, die sich nach Ansicht von Experten durch eine breit angelegte Früherkennung entweder vermeiden oder aber in frühen Stadien diagnostizieren und heilen lässt.

Das im Juli 2019 gestartete Einladungsverfahren für Versicherte zur Darmkrebsfrüherkennung sei kompliziert und werde die erforderliche Breitenwirkung vermissen lassen, wurde gewarnt. Denn trotz aller Aufklärungsbemühungen nach Einführung des Darmkrebscreenings scheuen viele Menschen diesen diagnostischen Eingriff. Andere europäische Länder wie etwa die Niederlande gingen derartige Fragen mit größerer Entschlossenheit – und auch mit größerem finanziellen Engagement – an. Angesichts von bundesweiten Gesundheitsausgaben in Höhe von 344 Milliarden Euro im Jahr 2015 seien die addierten Ausgaben

von 20 Milliarden Euro für Krebs – mit Blick auf die Krankheitslast – überschaubar, wurde argumentiert. Teil des nötigen Paradigmenwechsels, so ein Plädoyer in der Diskussion, sollte die Untersuchung der Krebserkrankung jedes einzelnen Patienten auf molekularer Ebene sein.

Doch von einer solchen flächendeckenden Implementierung einer umfassenden molekularen Diagnostik ist nicht nur Deutschland noch weit entfernt, erinnerten Teilnehmer. Sie führten dafür unterschiedliche Gründe an, die in der Debatte kontrovers diskutiert wurden. Skepsis wurde etwa gegenüber der generellen These formuliert, genom-basierte Daten ermöglichen grundsätzlich Vorteile in Diagnostik und Therapie. Es fehlten bislang überzeugende Belege, dass die großen Datenmengen, die in Folge der molekularen Diagnostik generiert werden, sinnvoll interpretiert und ausgewertet werden können, hieß es. Weniger als zehn Prozent der Patienten hätten nach derzeitigem Stand einen Vorteil von einer genomorientierten Medizin.

Andere Teilnehmer wandten ein, dass eine mit „Vision Zero“ beförderte Hoffnung auf einen „Sieg über den Krebs“ unberechtigte Patientenvorstellungen auslösen könnte, die ohne valide Grundlage sind. Dies sei eine Gefahr in der Kommunikation mit Patienten und Angehörigen, wurde gewarnt. Andere Diskutanten dagegen verwiesen auf das produktive Potenzial der „Vision Zero“, wenn eingefahrene Muster und Strukturen systematisch hinterfragt würden. Erinnert wurde dabei an die Schätzung, dass 15 Prozent aller Ausgaben im Gesundheitswesen auf unnötige Absicherungsdiagnostik an unterschiedlichen Stellen zurückzuführen sind. Hier sei es der Mühe wert, „jeden Stein umzudrehen“ – beispielsweise durch eine systematische Sammlung dieser Gesundheitsdaten, die beim Patien-

ten angesiedelt ist und bei neuer Inanspruchnahme sofort zur Verfügung steht.

Als positive und innovative Form des Wissensmanagements bezeichneten Teilnehmer die elektronische Wissensplattform Onkopedia. Die dort erstellten Behandlungs-Algorithmen und aktuellen Informationen zu neuen onkologischen Therapeutika fänden – nicht nur unter Onkologen – breiten Anklang und wirkten in die Fläche. Dieses Wissensnetzwerk habe das Potenzial, die onkologische Versorgung vor Ort sinnvoll zu unterstützen, hieß es.

Als ein zentrales Problem diskutierten die Teilnehmer die Generierung von Evidenz nach der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Letztere indiziere lediglich, dass ein positives Benefit-Risk-Assessment vorliege, sage aber wenig bis nichts über den klinisch relevanten Nutzen eines neuen Medikaments in der Versorgung aus, wurde erinnert. Bisher sei in Deutschland keine Strategie oder Initiative erkennbar, dies systematisch auf freiwilliger Basis zu ändern. Denn für konsekutiv aufeinander aufbauende Therapieoptimierungsstudien fehle immer häufiger die Finanzierung. Die öffentliche Hand beteilige sich nicht an derartigen Studien – was bleibe, sei eine Förderung über den Innovationsfonds. Erst 2019 habe der Gesetzgeber im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermächtigt, den Unternehmen die Sammlung von Daten aufzutragen, wenn bei vorzeitiger Zulassung oder bei Orphan Drugs die Datenlage eine Nutzenbewertung nicht erlaubt.

Erschwert werde die Situation dadurch, dass Translation sich heute als bidirektionaler Prozess darstellt, also nicht mehr nur von „Bench to Bedside“ stattfindet. Nötig sei vielmehr auch die Generierung von Erkenntnissen aus der

Regelversorgung. Dieser Rückfluss von Informationen und Daten zur kollektiven Wissensgenerierung aber sei bisher nicht befriedigend in Deutschland organisiert. Angeführt wurden für diese These eine Fülle von Beispielen, die Strukturdefizite illustrieren sollten:

- **Zentralisierung versus Vernetzung:** Bisher gelingt es noch nicht ausreichend, die Zentralisierung von Expertise in universitären Comprehensive Cancer Centern (CCC) mit einer Vernetzungsstrategie in der Fläche zu verbinden, wurde argumentiert. Die komplexen Herausforderungen der onkologischen Versorgung ließen sich nicht mehr lokal organisieren. Benötigt würden vielmehr sektorübergreifende bundesweite Innovationsnetzwerke. Ziel sollte es dabei sein, nicht mehr Patienten von weit her in die Zentren zu holen. Vielmehr müssten Innovationen von den Zentren in die – flächendeckende – Versorgung transferiert werden. Dieser sogenannte „Outreach“ dürfe nicht auf CCC beschränkt sein, sondern müsse darüber hinausgehen. Denn gute Netzwerke in der klinischen Forschung ermöglichten auch eine gute Versorgungsforschung, wurde argumentiert. Einzelne Bausteine für ein solches Vorgehen seien bereits vorhanden, die praktische Umsetzung indes werde durch die fehlende digitale Infrastruktur in Deutschland zusätzlich erschwert, hieß es. Onkologen benötigten zwar Daten aus allen Quellen – aus klinischen Studien und aus der Versorgungsforschung –, diese müssten aber nicht an einem physischen Ort gebündelt vorliegen.
- **Finanzielle Probleme der Etablierung von Innovationen in der Versorgung:** Im Juni 2019 ist nach mehr als zehnjährigem Vorlauf ein Genexpressionstest durch Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Teil der Regelversorgung in der GKV geworden. Ziel des Testes ist es, bei Frauen mit einem bestimmten Rezeptorstatus nach Brusttumor-Entfernung eine Risikoeinschätzung hinsichtlich einer Metastasierung geben zu können. Frauen mit einem niedrigen Risikoscore benötigen keine vorsorgliche Chemotherapie. Kritisch reflektierten die Teilnehmer, inwieweit die GKV als System angemessen mit der Unsicherheit umgegangen ist, ob Frauen nicht durch den Verzicht auf eine Chemotherapie nicht doch dem Risiko eines Rezidivs ausgesetzt werden. Als Bremse im Prozess habe die Forderung des IQWiG gewirkt, das Risiko eines Rezidivs auf zehn Jahre zu bewerten, wurde erinnert. In Deutschland sei es finanziell selbst Spitzenzentren nicht möglich gewesen, bereits aufgelegte Studien auf die

geforderten zehn Jahre hin zu verlängern. Erst Registerdaten aus Israel und Daten einer nicht in Deutschland angelegten randomisierten Studie hätten das nötige Evidenzlevel beigesteuert, das dann zur Entscheidung des G-BA geführt hat.

Einzelne Diskutanten sahen in der zehn Jahre dauernden Entscheidungsvorbereitung ein „Systemversagen“. Die systematische Dokumentation des Einsatzes dieses Genexpressionstests in – beispielsweise – 20 ausgewählten Zentren in Deutschland hätte eine beschleunigte Entscheidungsfindung ermöglichen können, hieß es. Andere Teilnehmer widersprachen dem und zeigten sich überzeugt, alle relevanten Akteure hätten im Kern verantwortlich gehandelt. Zumal die methodische Frage, ob retrospektiv gewonnene Daten ausreichend sind für einen positiven Beleg nicht eindeutig mit ja oder nein zu beantworten ist.

Ein Beispiel für finanzielle Hürden bei der Adaptierung von Innovationen sei die molekulare Testung: Da dieser Test nicht im stationären Leistungsbudget abgebildet ist, gibt es für ihn auch keine Ziffer im Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Seit Jahren seien Versuche gescheitert, diese Tests als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) in den DRG-Katalog aufzunehmen, hieß es. Die Kosten für die Testverfahren von 2500 bis 3000 Euro erreichten vielfach die Höhe der von Krankenhäusern insgesamt ansetzbaren Fallpauschalen. Als Folge müssten die betroffenen Patienten an niedergelassene Onkologen überwiesen werden. Krankenhäuser entlasteten sich so zu Ungunsten des ambulanten Sektors von Leistungen. Für Patienten gingen durch diese erzwungenen Umwege Tage oder sogar Wochen verloren, weil die Bezahlung unzulänglich geregelt ist.

- **Regulatorische und bürokratische Hürden:** Mit der klinischen Forschung vertraute Teilnehmer merkten an, das Studienmanagement gehe mit bürokratischen Genehmigungsprozeduren einher, die sich in Deutschland mittlerweile zu einem Standortnachteil im Vergleich zu anderen ausländischen Forschungseinrichtungen ausgewachsen hätten. Der Aufwand für das Studienmanagement sei so hoch, dass dies für kleinere, nicht-akademische Krankenhäusern kaum mehr leistbar sei. Weitere finanzielle Belastungen erwüchsen aus dem Prüfungsregime des Medizinischen Dienstes. Dieses habe einen Grad erreicht, so dass bis zu fünf Prozent des Umsatzes an Rückstellungen für potenzielle MDK-Überprüfungen

gebildet werden müssten. Diese dringend benötigten Mittel stünden dann für Forschung und Patientenversorgung nicht zur Verfügung, hieß es.

Teilnehmer des Frankfurter Forums zogen unterschiedliche Schlussfolgerungen aus den diskutierten Strukturproblemen. Einerseits wurde betont, auch mit Verweis auf hohe Krankheitslasten könne nicht ständig nach mehr Geld für die Gesundheitsversorgung gerufen werden. Angesichts von Sozialabgaben, die sich wieder nahe der 40 Prozent-Marke bewegen, gebe es ein Verteilungsproblem, das aber nicht offen diskutiert werde. Bei – gemessen am Anteil des Volkseinkommens – weiter steigenden Gesundheitsausgaben drohe ein Akzeptanzproblem in Teilen der Bevölkerung. Wer die Einnahmeseite der Sozialkassen und insbesondere der GKV weiter erhöhen will, der müsse auch sagen, zu wessen Lasten dies gehen soll, wurde argumentiert.

Dem wurde widersprochen mit dem Hinweis, die Marke von 40 Prozent sei keine wissenschaftlich fundierte Größe im Sinne einer „Obergrenze“, die es einzuhalten gelte. Ein solche Diskussion versperre den Blick auf die nötigen Verbesserungen bei Behandlungspfaden und Strukturen im deutschen Gesundheitswesen. Gefragt sei insofern eine langfristige und keine kurzfristig ausgabenorientierte Denkweise. Ein Beispiel für Letzteres sei die ungeordnete Kompetenzzuweisung in Deutschland bei den Finanzierungs- und Fördertöpfen für die Forschung, wo etwa öffentliche Hand, Deutsche Krebshilfe und GKV teils unkoordiniert nebeneinander engagiert sind.

Ein Problem seien mangelhaft geklärte Kompetenzen vor allem dann, wenn daraus keine einklagbaren finanziellen Verpflichtungen erwachsen – wie etwa bei der Investitionskostenfinanzierung. Der aktuelle politische Druck auf das DRG-System – der erst kürzlich in der Herausnahme

Fortsetzung nächste Seite

DISKUSSIONSTEILNEHMER BEIM FRANKFURTER FORUM

Dr. med. Jürgen Bausch

Dr. med. Antje Behring

Dr. med. Margita Bert

Prof. Dr. med. Helmut Buchner

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Volker Diehl

Prof. Dr. rer. nat. Eva Susanne Dietrich

Dr. rer. nat. Liane Fickler

Petra Jumpers

Dr. med. Regina Klakow-Franck

Prof. Dr. med. Christof von Kalle

Thomas Keck

Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf

Dr. rer. pol. Ilona Köster-Steinebach

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Dr. theol. Wolfgang Matz

Dr. med. Andreas Meusch

Dietmar Preding

Prof. Dr. rer. pol. h.c. Herbert Rebscher

Prof. Dr. med. Martin Reck

Prof. Dr. med. Matthias Rose

Gudrun Schaich-Walch

Dr. med. Hubert Schindler

Prof. Dr. med. Stephan Schmitz

Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ

Dr. med. Thomas Sitte

Dr. phil. Florian Staeck

Oliver Stahl

Prof. Dr. rer. pol. Jasmina Stoebel

Andreas Storm

Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich

Eva Walzik

Michael Weller

Katharina Werner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

PD Dr. med. Rachel Würstlein



der Pflegekosten aus dem Fallpauschalensystem mündete – habe seinen Hintergrund in den langfristigen Versäumnissen bei der Klinikfinanzierung durch die Länder. Insbesondere hier gelte es anzusetzen.

Einig zeigten sich die Teilnehmer darin, dass der wissenschaftliche Fortschritt insbesondere in der Onkologie ebenso wie die demografische Entwicklung einen anhaltenden Druck auf das Gesundheitssystem ausüben werden. Denn die bisherige Finanzierungssystematik in der GKV sei auf die Behandlung fokussiert. Insoweit benötige das GKV-System mehr Zeit, um generalisierbare Entscheidungs-routinen zu entwickeln, wie etwa mit der Vielzahl an prognostischen Markern umzugehen sei. Allerdings verbilligten sich in diesem Markt durch technischen Fortschritt die Preise von Jahr zu Jahr.

Der Innovationsdruck wird dennoch größer werden, warnten andere Teilnehmer. Denn das bisherige Vergütungssystem sei fast ausschließlich erkrankungsorientiert. Doch der Anteil der Patienten, der über mehrere Erkrankungsentitäten hinweg multimorbide ist, werde stetig zunehmen. Von daher sei künftig ein Finanzierungssystem geboten, das nicht mehr allein erkrankungsbezogen angelegt ist. Neue Perspektiven in Forschung, Diagnostik und Therapie – nicht nur in der Onkologie – machen auch politische und soziale Innovationen erforderlich.

Dieser Beitrag gibt auch die Auffassung des Kuratoriums des Frankfurter Forums wider.

Organisations- und Programmkuratorium des Frankfurter Forums e.V.

Philosophie / Theologie :	Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ, Fachbereich Moralthologie und Ethik, Theologisch-Philosophische Hochschule St. Georgen, Frankfurt
Kassenärztliche Vereinigungen :	Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt Dr. med. Margita Bert, Ehrenvorsitzende KV Hessen, Frankfurt
GKV-Spitzenverband :	Michael Weller, Leiter Stabsbereich Politik, Berlin
Krankenkassen :	Eva Walzik, DAK-Gesundheit - Unternehmen Leben, Leiterin Berliner Büro, Berlin
Krankenhaus :	Prof. Dr. med. Ulrich Finke, ehem. Direktor und Chefarzt St. Katharinen-Krankenhaus, Frankfurt, Leiter des Arbeitskreises Medizin und Ethik Rhein-Main des Bistums Limburg
Medizin :	Dr. med. Regina Klakow-Franck, stellv. Vorsitzende Frankfurter Forum e.V., stellvertretende Leiterin des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) :	Claudia Korf, Geschäftsführerin Wirtschaft, Soziales und Verträge, Berlin
Klinische Pharmazie :	Prof. Dr. rer. nat. Eva Susanne Dietrich, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
Patientenverband :	Dr. med. Thomas Sitte, Vorstandsvorsitzender Deutsche Palliativstiftung, Fulda
Politik :	Gudrun Schaich-Walch, Parlamentarische Staatssekretärin a. D., Frankfurt Rebecca Gonser, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg, Referat Hochschulmedizin, Stuttgart
Ökonomie / Gesundheitsökonomie :	Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich, stellv. Vorsitzender Frankfurter Forum e.V., Lehrstuhl VWL III, insbesondere Finanzwissenschaft, Universität Bayreuth, Prof. Dr. h. c. Herbert Rebscher, Vorsitzender Frankfurter Forum e.V., IGV Research, Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Gyhum-Hesedorf
Gesundheitsmanagement :	Prof. Dr. rer. nat. Catharina Maulbecker-Armstrong, Technische Hochschule Mittelhessen, Fachbereich Gesundheit, Medizinisches Management, Versorgungsforschung Dr. med. Nick Schulze-Solce, Arzt und Apotheker, Bad Homburg
Kommunikation :	Wolfgang van den Bergh, Springer Medizin, Direktor Nachrichten und Politik, Chefredakteur ÄRZTE ZEITUNG, Neu-Isenburg Dr. phil. Florian Staeck, Redakteur Gesundheitspolitik/Gesellschaft, ÄRZTE ZEITUNG, Neu-Isenburg
Projektmanagement :	Dietmar Preding, Geschäftsführer Frankfurter Forum e.V., Hanau
Forschende Pharmaindustrie :	Oliver Stahl, Director Corporate Affairs, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.