Denkanstöße
aus der Akademie

5

Juli/2021

Eine Schriftenreihe der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Andreas Radbruch und Konrad Reinhart (Hrsg.)

NACHHALTIGE MEDIZIN

berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW)

NACHHALTIGE MEDIZIN

NACHHALTIGE MEDIZIN

Andreas Radbruch und Konrad Reinhart (Hrsg.)

Denkanstöße 5/Juli 2021

Herausgeber: Der Präsident der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Redaktion: Elke Luger, Roman Marek und Ute Tintemann
Grafik: angenehme gestaltung/Thorsten Probst
Druck: PIEREG Druckcenter Berlin GmbH

© Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2021
Jägerstraße 22–23, 10117 Berlin, www.bbaw.de
Lizenz: CC-BY-NC-SA
ISBN: 978-3-949455-00-1

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort 7
Christoph Markschies

Einführung in das Thema 9
Britta Siegmund, Max Löhning, Detlev Ganten und Roman M. Marek

Einleitung – Wie kann Medizin „nachhaltig“ sein? 15
Andreas Radbruch und Konrad Reinhart

NACHHALTIGE BIOMEDIZINISCHE FORSCHUNG

Nachhaltigkeit in der Medizin:
Einzelzellanalysen in Diagnostik und Therapie 20
Nikolaus Rajewsky

Regenerative Therapien 26
Hans-Dieter Volk und Petra Reinke

‚genomDE’ – Eine Chance für die deutsche
Genommedizin und -forschung 32
Karl Sperling und Hans-Hilger Ropers

Gesundheit neu denken: Perspektiven für die Zukunft der Medizin 47
Andreas Diefenbach

Individualität der Immunität und Autoimmunität 58
Andreas Radbruch

Impfstoffe der Zukunft 63
Stefan H.E. Kaufmann

Antiinfektive Wirkstoffe 74
Florian Kloß und Axel Brakhage

One Health mit Fokus auf Nachhaltigkeit 81
Achim D. Gruber und Heribert Hofer

Nachhaltigkeit in der Onkologie: Fokus zelluläre Immuntherapien 92
Angelika Eggert und Annette Künkele

NACHHALTIGKEIT IN DER MEDIZINISCHEN VERSORGUNG

Vom Umgang mit Pandemien 101
Lothar H. Wieler

Infektionskrankheiten: Zur Kommunikation von Bedrohung,
Risiken und Unsicherheit. 112
Jan Haaker und Odette Wegwarth

iPhone Meets Genome – Bürgerzentrierte Verwaltung
von Gesundheitsdaten und Citizen Science in der Medizin. 121
Ernst Hafen

Nachhaltige Entwicklung von Medikamenten in der Biotechnologie. 131
Niels C. Riedemann

Nachhaltige Versorgung und klinische Forschung 135
Michael Roden

Strategien zur Überwindung der Struktur- und
Qualitätsmängel im deutschen Gesundheitswesen 143
Konrad Reinhart, Annette von Butler und Jürgen Graf

Die nachhaltige Medizin ist eine integrative Medizin. 152
Angelika C. Messner

Kurzlebensläufe der Autorinnen und Autoren 158

VORWORT

„Nachhaltigkeit“ ist ein relativ neues Stichwort in den politischen und gesellschaftlichen Debatten. Lange blieb die Frage nach Beiträgen der Wissenschaft zur Nachhaltigkeit und nachhaltigen Beiträgen der Wissenschaft auf ganz bestimmte Disziplinen und einzelne Forschende beschränkt. Viel zu lange Zeit lebten wir in einer reinen „Wegwerfgesellschaft“. Besonders bitter wirkt diese Einstellung natürlich, wenn es nicht nur um Dinge oder Rohstoffe geht, die man wiederverwenden sollte statt sie wegzuwerfen, sondern wenn Menschen so behandelt werden. Ich werde nie vergessen, wie ich im schönen Monat Mai irgendwann vor 1989 von Halle nach Merseburg fuhr und auf allen Bäumen ebenso wie auf den Wiesen ein grauweißlicher, milchiger Film lag. Vor unserem Auto fuhr ein altertümlicher, blecherner Sprengwagen, der mit Wasser den grauweißlichen, milchigen Film in den Boden spülte. Wenige Minuten, nachdem der Sprengwagen die Landstraße passiert hatte, sah alles wieder gut aus. Und war es natürlich nicht. Umwelt, die krankmacht, Arbeit, die Gesundheit schädigt – man hätte schon im Zusammenhang des Prozesses der deutschen Wiedervereinigung vermutlich nachhaltigere Lehren aus der Vergangenheit auch für die westlichen Bundesländer ziehen können.

Beratung von Gesellschaft und Politik zu Fragen der Gesundheit gehört zu den Schwerpunkten der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. Wie wir nachhaltig Gesundheit erhalten und fördern, ist sicher unter den aktuellen Problemen rund um das Thema „Gesundheit“ eine der zentralen Fragen. Daher bin ich Andreas Radbruch und Konrad Reinhart sehr herzlich dankbar, dass sie gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe „Zukunft der Medizin: Gesundheit für alle“ die Initiative ergriffen haben und zum Thema einen reichhaltigen und informativen Band zusammengestellt haben, der in der Reihe „Denkanstöße“ unserer Akademie erscheint, weil er zum Denken und Handeln anregen möchte. Die für die Arbeitsgruppe Verantwortlichen leiten in das Thema ein; unsere Mitglieder Jörg Hacker und Heyo Kroemer haben das Manuskript gründlich im Auftrag des Vorstands gelesen und hilfreiche Hinweise für die Druckfassung gegeben. Ihnen gebührt wie dem Koordinator der Interdisziplinären Arbeitsgruppe, Roman Marek, und Ute Tintemann aus der Wissenschaftsadministration, die den Prozess der Erstellung des Büchleins begleitet haben, unser aller Dank.

Die Landschaft zwischen Halle und Merseburg hat sich durch gemeinsame Anstrengung Vieler tatsächlich in einen Teil jener „blühenden Landschaften" verwandelt, die den dort lebenden Menschen 1990 versprochen worden waren. Wer dort lebt, muss nicht befürchten, dass ihm die erwähnte grauweißliche Substanz die Atemwege schädigt und die Erträge des Ackers mit unabsehbaren Folgen kontaminiert. Aber solche Erfolge dürfen natürlich nicht darüber hinwegtäuschen, dass es weiterhin vergleichbar ruinierte, gesundheitsschädigende Landschaften auf der ganzen Welt und vor allem in der südlichen Hemisphäre gibt und auch unsere eigenen Städte nur mäßig dabei helfen, unsere Gesundheit nachhaltig zu bewahren. Arbeit ist erforderlich und dabei will dieser „Denkanstoß" helfen, bei dessen Lektüre ich viel gute Einsichten wünsche und nochmals allen, die an seiner Erarbeitung beteiligt waren, danke.

Himmelfahrt 2021

Christoph Markschies
Präsident der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Britta Siegmund, Max Löhning, Detlev Ganten und Roman M. Marek

EINFÜHRUNG IN DAS THEMA

Der vorliegende wissenschaftspolitische Denkanstoß wurde von der Interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) „Zukunft der Medizin: Gesundheit für alle" der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften erarbeitet. Die IAG widmet sich grundsätzlichen Entwicklungen einer zukünftigen Medizin, den wissenschaftlichen Fortschritten, den Anwendungen in der Klinik bis hin zur Einführung in die Praxis und der Aufnahme in die allgemeine ärztliche Versorgung. Der zweite Teil des Titels – „Gesundheit für alle" – ist dabei mehr als nur ein frommer Wunsch: Ein „gesundes Leben für alle Menschen jeden Alters gewährleisten und ihr Wohlergehen fördern" lautet das dritte der siebzehn Ziele für nachhaltige Entwicklung (Sustainable Development Goals, SDGs) der Vereinten Nationen. Die SDGs sind politische Zielsetzungen, um eine langfristig tragbare Entwicklung auf ökonomischer, ökologischer sowie sozialer Ebene sicherzustellen. Sie setzen damit eine bemerkenswert holistische Sicht auf die Erhaltung der Vielfalt des Lebens und der Gesundheit der Menschen auf unserem Planeten politisch um.

Entscheidend ist dabei, dass die SDGs ein neues, ganzheitliches Konzept für Gesundheit, Umwelt (z. B. Urbanisierung, Verschmutzung, Klimawandel, Konflikte) und für das Verhalten der Menschen (Kultur, Ernährung, Bewegung, Bildung) entwickeln. Dadurch sind vom SDG1 (Armut beenden), über SDG2 (Ernährung sichern), SDG4 (Bildung), SDG13 (Sofortmaßnahmen ergreifen gegen den Klimawandel) bis SDG17 (Umsetzungsmittel und globale Partnerschaften stärken) alle SDGs eng mit dem Thema Gesundheit verknüpft. Das dritte SDG wird so zum Dreh- und Angelpunkt, der alle Ziele miteinander verbindet, denn Gesundheit ist langfristig nur in einer entsprechen Umwelt und mit einem adäquaten Verhalten denkbar. Somit wird deutlich, dass eine Nachhaltige Medizin mehr leisten muss als die Diagnose und Behandlung von Krankheiten.

Von Anfang an wurde die IAG von der Frage geleitet, ob Krankheiten nicht nur immer besser festgestellt und therapiert werden können oder ob die Medizin auch dem Ziel näherkommt, Gesundheit zu bewahren. Damit wird der Begriff „Therapie" flankiert von den großen Zielen „Prävention" einerseits, und „Heilung" andererseits. Es liegt auf der Hand, dass die Vermeidung oder die Heilung von Krankheiten für den Arzt wie für den Patienten sehr viel

angenehmer ist als deren oft langwierige, manchmal lebenslange Behandlung. Hierbei sollte man aber nicht vergessen, dass es auch einen ökonomischen Faktor gibt, denn nichts ist günstiger als eine Krankheit, die gar nicht erst aufgetreten ist. So steht wie bei den SDGs auch bei der Nachhaltigen Medizin die Erkenntnis im Vordergrund, dass unsere Mittel begrenzt sind: Wir haben nur diesen einen Planeten, unsere Erde. Die finanziellen und vor allem die personellen Ressourcen sind knapp und wir können uns nicht darauf vorbereiten, Krankheiten bei den jetzt acht Milliarden Menschen zu behandeln. Die zukünftigen Schwerpunkte Gesunderhaltung und Prävention sind ohne Alternative. Im Jahr 2012 hieß es in einem Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW), dass die Medizin in ihrer heutigen Ausgestaltung nicht nachhaltig sei und dass es daher dringend innovative Lösungsansätze brauche: „Die Herausforderung besteht darin, Werte, Ziele und Aufgaben der Medizin zukunftsfähig zu gestalten, also so, dass auch spätere Generationen von guten medizinischen Leistungen profitieren können, um auf ihre Gesundheitsprobleme zu reagieren." (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften 2012, S. 5). Im Jahre 2015 veröffentlichte die Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften Empfehlungen mit dem Titel: „Public Health in Germany – Structures, Developments and Global Challenges". Darin plädiert sie für eine grundsätzliche Neuorientierung der Gesundheitspolitik auf präventive Maßnahmen, die global gedacht werden müssten, denn: „National actions in public health can only be regarded as sustainable if they are considered in their international context" (German National Academy of Sciences Leopoldina 2015, S.15). Nachvollziehbarerweise werden in diesen und in anderen Publikationen die Versorgungsstrukturen, die Systeme finanzieller Anreize, die Frage nach dem Nutzen individueller medizinischer Interventionen und bevölkerungsweiter Maßnahmen zu gesunderem Verhalten diskutiert. Vor dem Hintergrund großer globaler Herausforderungen – die gerade in der aktuellen Situation wieder sichtbar geworden sind – wird aber deutlich, dass eine Nachhaltige Medizin mehr beinhaltet, als die möglichst effiziente und ressourcenschonende Gestaltung eines nationalen Gesundheitssystems.

In den Arbeitsbesprechungen der IAG „Zukunft der Medizin: Gesundheit für alle", kristallisierten sich folgende Punkte als Kern des Themas Nachhaltige Medizin heraus:

- **Nachhaltige Medizin rückt Prävention und Heilung in den Vordergrund.**
  Viele Krankheiten können wir heutzutage behandeln, aber nicht heilen – Hier untersucht die biomedizinische Forschung regenerative Prozesse und biologische Therapien, die nicht nur die Symptome, sondern auch die Ursachen von Erkrankungen bekämpfen. Aus gesellschaftlicher Perspektive (individuelles Verhalten und Gesetzgebung) sollte die Vermeidung von Krankheiten oberstes Ziel sein.

- **Nachhaltige Medizin schont Ressourcen.**
  Außer Frage steht, dass unser Versorgungssystem dem Stand der Wissenschaft entsprechen muss. Doch dieser Punkt bezieht sich nicht nur auf die effiziente und verantwortungsbewusste Verteilung finanzieller Mittel; im Vordergrund steht vielmehr ein nachhaltiger Aufbau und Umgang mit Strukturen, Ressourcen und den Menschen, die in Kliniken, Praxen, Gesundheitsämtern und in der biomedizinischen Forschung arbeiten.

- **Nachhaltige Medizin ist translational.**
  Hinter der Devise „from bench to bedside" (vom Labortisch zum Krankenbett) steht der Wunsch nach beschleunigten Translationsprozessen: Forschungsergebnisse sollen schneller in die Versorgung gelangen (Volk et al. 2015). Ebenso wichtig ist aber der umgekehrte Weg, nämlich der Rückfluss von Versorgungswissen in die Forschung. Neben einer verstärkten Vernetzung geht es hier auch um gesetzliche Vorgaben, z. B. bei medizinischen Daten.

- **Nachhaltige Medizin verknüpft Disziplinen.**
  Grundlage der Nachhaltigen Medizin ist ein holistisches Verständnis von Gesundheit, das den Menschen in seiner Gesamtheit erfasst und seine Biologie, sein Verhalten und seine Umwelt einbezieht. Nur in disziplinübergreifenden Kooperationen über die medizinischen Fächer hinaus zum Beispiel mit der Archäologie, Paläontologie oder Soziologie können ganzheitliche Konzepte wie beispielsweise das der Evolutionären Medizin entwickelt und im klinischen Alltag umgesetzt werden (Brüne & Schiefenhövel 2019; Nesse & Williams 1996; Ganten, Deichmann & Spahl, 2009).

- **Nachhaltige Medizin überwindet Artgrenzen.**
  Mit berücksichtigt werden müssen der Einfluss sich verändernder bzw. von uns veränderter Ökosysteme (*Planetary Health*) (Watts et al. 2019) sowie die

enge Einbindung des Menschen in die Tier- und Pflanzenwelt (*One Health*), etwa bei von Tieren übertragenen Krankheiten wie COVID-19, Trichinen, Vogelgrippe, Ebola. Ziel ist aber auch, von Tieren zu lernen, beispielsweise im Hinblick auf deren Regenerationsfähigkeiten (z. B. Nowoshilow et al. 2018).

- **Nachhaltige Medizin ist international.**
  Die Vereinten Nationen haben postuliert: „Health is a human right". Technologische und wissenschaftliche Errungenschaften dürfen deshalb nicht den privilegierten Regionen dieser Welt vorbehalten bleiben (*Global Health*) (Kirton & Kickbusch 2019; M8 Alliance 2017; Ganten et al. 2018). Eine verbesserte Gesundheitsversorgung in den Ländern des Globalen Südens (z. B. durch *Universal Health Coverage*) nutzt allen (etwa im Hinblick auf Bereitschafts- und Reaktionsplanung für Pandemien: *Pandemic Preparedness*).

- **Nachhaltige Medizin braucht global agierende Institutionen.**
  Gesundheit hängt nicht nur von der medizinischen Infrastruktur, der biomedizinischen Forschung, der Medizintechnik und der Pharmaindustrie ab; Gesundheit muss politischer Wille sein. Neben der individuellen Komponente gibt es also eine globale und politische Sichtweise (*Public Health* und *Global Health*, World Health Organisation, World Health Summit), doch auch die Wissenschaft ist aufgerufen, Verantwortung zu übernehmen (Ganten et al. 2018).

Insgesamt zeigt sich, wie ein holistisches Verständnis von Gesundheit und eine Nachhaltige Medizin dazu führen, dass klassische Denkweisen überwunden werden und Gesundheit zu einem Motor wird, die Nachhaltigkeitsziele der Vereinten Nationen als eine humane Aufgabe zu verstehen und zu realisieren. Dies bezieht modernste naturwissenschaftliche Grundlagenforschung und regionale Medizintraditionen ebenso ein wie zum Beispiel Erkenntnisse aus der Bioarchäologie oder der Paläoökologie. Die Nachhaltige Medizin ist vom Charakter her offen und integrativ, sie vernetzt die Menschen international, und sie verknüpft alle Bereiche der Politik, die Wissenschaft und die medizinische Versorgung. Die Zukunft der Medizin ist eine Nachhaltige Medizin, und der Weg dorthin führt den Grundgedanken und die Forderung von „health in all policies" fort.

LITERATUR

Brüne, Martin/Schiefenhövel, Wulf (2019): Oxford Handbook of Evolutionary Medicine. Oxford: Oxford University Press.

Ganten, Detlev/Silva, João Gabriel/Regateiro, Fernando et al. (2018): „Science Has to Take Responsibility. 10 Years World Health Summit – The Road to Better Health for All". In: Front Public Health 6, S. 314.

German National Academy of Sciences Leopoldina/acatech – National Academy of Science and Engineering/Union of the German Academies of Sciences and Humanities (2015): Public Health in Germany – Structures, Developments and Global Challenges. Halle (Saale): Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften, https://www.leopoldina.org/en/publications/detailview/publication/public-health-in-deutschland-2015/, besucht am 30.04.2021.

Kirton, John/Kickbusch, Ilona (2019): Health: A Political Choice. Global Governance Project, www.bit.ly/2019UHC, besucht am 11.11.2020.

M8 Alliance (2017): M8 Alliance Declaration. World Health Summit 2017. Health is a political choice. Berlin: M8 Alliance, https://d1wjxwc5zmlmv4.cloudfront.net/fileadmin/user_upload/downloads/2017/WHS_Berlin/Data/M8_Alliance_Declaration_2017_Berlin.pdf, besucht am 11.11.2020.

Nesse, Randolph M./Williams, G.C. (1996): Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine. New York, NY: Vintage Books.

Nowoshilow, Sergej/Schloissnig, Siegfried/Fei, Ji-Feng et al. (2018): „The axolotl genome and the evolution of key tissue formation regulators". In: Nature 554(7690), S. 50–55.

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2012): Nachhaltige Medizin. Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Bern: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, https://www.samw.ch/dam/jcr:e9a15539-ca10-4a25-a4ed-84ca38bf04a5/positionspapier_samw_nachhaltige_medizin.pdf, besucht am 4.2.2021.

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2019): Nachhaltige Entwicklung des Gesundheitssystems. Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Bern: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, https://www.samw.ch/dam/jcr:aeff9866-d8a5-43db-a030-060926f7cef5/positionspapier_samw_nachhaltige_entwicklung_gesundheitssystem.pdf, besucht am 4.2.2021.

Volk, Hans-Dieter/Stevens, Molly M./Mooney, David J. et al. (2015): „Key elements for nourishing the translational research environment". In: Science Translational Medicine 7(282), S. 282cm282–282cm282.

Watts, Nick/Amann, Markus/Arnell, Nigel et al. (2019): „The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate". In: The Lancet 394(10211), S. 1836–1878.

Andreas Radbruch und Konrad Reinhart

EINLEITUNG – WIE KANN MEDIZIN „NACHHALTIG“ SEIN?

Mit der Wende von der Galen’schen Humoralpathologie (Vier-Säfte-Lehre) zur Virchow’schen Zellularpathologie (Virchow 1858) in der Mitte des 19. Jahrhunderts begann eine medizinische Erfolgsgeschichte. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Menschen in Deutschland hat sich seitdem mehr als verdoppelt, von etwa 40 auf rund 80 Jahre (Destatis 2021). Ein wesentlicher Grund dafür sind die Erfolge im Kampf gegen Infektionskrankheiten durch Impfung und antimikrobielle Substanzen, Entwicklungen verbunden mit den Namen Jenner, Pasteur, Koch und Fleming. Degenerative Krankheiten, viele davon chronisch, spielen heute eine größere Rolle. Die meisten können wir mehr oder weniger gut behandeln, die wenigsten können wir heilen. Vorbeugung spielt eine immer größere Rolle. So haben Hygiene und Hinwendung zu gesünderen Lebensstilen, wie der Verzicht aufs Rauchen, signifikant zur Erhöhung des durchschnittlichen Lebensalters beigetragen (Nusselder & Valverde 2018). Trotz aller Fortschritte stellen jedoch, nicht nur in Ländern mit geringem Einkommen, Infektionskrankheiten eine große medizinische und gesundheitsökonomische Herausforderung dar (Rudd et al. 2020), weil effektive antivirale Medikamente fehlen, Antibiotika nicht mehr wirken, neue Krankheitserreger aus fernen Ländern sehr rasch den Weg zu uns finden, und Impfstoffe nicht nur für diese, sondern auch für viele andere Erreger, noch nicht zur Verfügung stehen.

Die Zellularpathologie benannte die biologischen Zellen als kleinste Einheiten des Lebens, aber auch der Krankheit. Möglich geworden war das durch die Entwicklung leistungsfähiger Mikroskope, mit denen die Zellen sichtbar gemacht werden konnten. Seit wenigen Jahren ermöglicht es jetzt eine zweite, chemische Revolution, die Zellen auch auf einer molekularen Ebene zu verstehen. Durch „Sequenzierung“ können wir ihre genetische Information ablesen und bestimmen, welche Gene eine Zelle gerade nutzt. Wir können also Krankheiten auf der Ebene einzelner Zellen auf eine ganz neuartige Weise verstehen. Wo steht die Medizin angesichts dieser Möglichkeiten heute und wie könnte sie daraus das Beste machen?

Unter dem Titel „Nachhaltige Medizin“ beleuchtet dieses Positionspapier Perspektiven der medizinischen Forschung und Versorgung durch Thesenpapiere

zu wichtigen Themenfeldern, unter besonderer Berücksichtigung von Aspekten der Infektion und der Immunologie, und mit Bezug zur COVID-19-Pandemie der Jahre 2020/2021. Der Begriff „nachhaltig" ist mehrdeutig zu sehen: Zum einen ist er im ursprünglichen Sinne von „dauerhaft" zu verstehen, also im Rahmen einer Medizin, die auf dauerhafte Behandlungserfolge angelegt ist. Das heißt, das Ziel ist nicht eine „Remission-erhaltende Therapie", sondern eine „Therapiefreie Remission". Dies bedeutet einen Paradigmenwechsel: von der medizinischen Versorgung von Symptomen hin zur Behandlung der Ursachen und Regeneration, von der generischen Handhabung von „Krankheiten" hin zu einer individuellen Therapie einzelner Erkrankter – bis hin zur Einzelzellmedizin. Zum anderen wäre „dauerhaft" hier aber auch zu verstehen im modernen Sinn der ökologischen, ökonomischen und ethischen Nutzung unter Erhaltung der Ressourcen der Umwelt und der Gesellschaft, also „enkelgerecht" (Die Bundesregierung 2016). Damit betrifft die Nachhaltigkeit im ursprünglichen Sinn, vor allem die biomedizinischen Forschung, im modernen Sinn bezieht sie sich eher auf die medizinische Versorgung. Die Thesenpapiere geben die persönlichen Erfahrungen und Meinungen der Autoren wieder. Widersprüche sind daher nicht ausgeschlossen. Die Thesen sollen Anstöße zur Reflexion und Diskussion sein und dabei helfen, die „Medizin der Zukunft" möglichst nachhaltig zu gestalten. Wir befinden uns hier im Einklang mit unseren Kollegen und Kolleginnen der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, die bereits 2011 die Nachhaltigkeit in der medizinischen Versorgung angesprochen haben (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften 2012, 2019).

Am Anfang der Thesenpapiere zur biomedizinischen Forschung steht ein Überblick von Nikolaus Rajewsky über die technologische Revolution, die ein molekulares Verständnis von Krankheiten auf der Ebene einzelner Zellen ermöglicht. Petra Reinke und Hans-Diether Volk diskutieren dann, wie neue Behandlungsstrategien, die auf die Regeneration abzielen, also auf die ursächliche Behandlung der Krankheiten, besser in die medizinische Praxis eingeführt werden könnten. Unsere individuelle genetische Ausstattung spielt dabei eine wichtige, in wesentlichen Punkten noch nicht sehr gut verstandene Rolle. Karl Sperling und Hans-Hilger Ropers fordern eine Forschungsinitiative, um genetisch bedingte Krankheiten besser zu verstehen. Neben den Genen bestimmt unsere Umwelt unsere Gesundheit. Andreas Diefenbach erörtert die Möglichkeiten, die körpereigenen, biologischen Regulationsmechanismen zu stimulieren, um widerstandsfähiger gegen Umweltstress zu werden. Unser Immunsystem, vorgestellt von Andreas Radbruch, ist in besonderer Weise durch genetische Vielfalt und

lebenslanges Lernen geprägt. Es schützt uns vor Infektionen, kann uns aber auch schwer schädigen. Noch fehlt uns ein grundlegendes Verständnis, was man schon daran erkennt, dass viele immunvermittelte Erkrankungen heute noch unheilbar sind – eine Herausforderung für die Entwicklung nachhaltiger Therapien zur Erreichung therapiefreier Remissionen und Regeneration der immunologischen Toleranz. Auf der anderen Seite bietet uns das Immunsystem einzigartige Instrumente für nachhaltige Prävention, Diagnose und Therapie in der Medizin: die Antikörper. Die Entwicklung effektiver Impfstoffe ist vielleicht eine der nachhaltigsten Präventionsmaßnahmen in der Geschichte der Medizin. Stefan Kaufmann widmet sich diesem Thema. Die Probleme der Entwicklung neuer effektiver Antiinfektiva, also von Medikamenten, die Krankheitserreger möglichst selektiv abtöten oder zumindest ihre Vermehrung hemmen, und der Resistenz der Erreger gegen Antiinfektiva werden von Florian Kloß und Axel Brakhage diskutiert. Achim Gruber und Heribert Hofer öffnen den Blick für die Zusammenhänge von Umwelt und Gesundheit und von Mensch- und Tiergesundheit. Mit Blick auf die biomedizinische Forschung und die Einführung neuer Behandlungsformen diskutieren Angelika Eggert und Annette Künkele abschließend das Potential von Immuntherapien für die Behandlung von Tumorerkrankungen, insbesondere den Einsatz von Immunzellen, die Krebszellen gezielt angreifen (CAR-T/NK-Zellen). Hier wird deutlich, welch große Herausforderungen in der Umsetzung dieser Strategien zur individuellen Behandlung von Krebspatienten zu bewältigen sind.

Wenn es um Nachhaltigkeit in der medizinischen Versorgung geht, also darum möglichst vielen Menschen ein möglichst langes und gesundes Leben zu ermöglichen, geht es auch darum, wie viel „Medizin“ wir uns leisten können, und darum, in welche Richtung wir unsere Strukturen effizient weiterentwickeln, und wie wir sie optimal an die gesellschaftliche Entwicklung anpassen. Am Beispiel der COVID-19-Pandemie betont Lothar Wieler die Schlüsselrolle eines exzellenten öffentlichen Gesundheitssystems bei der medizinischen Bewältigung von Pandemien und darüber hinaus. Wie wichtig es dabei ist, in einer emanzipierten Gesellschaft die Bürger und Bürgerinnen transparent und sachlich zu informieren, sie zu überzeugten Partnern zu machen, diskutieren Jan Haaker und Odette Wegwarth. Ernst Hafen erweitert diese Perspektive und stellt mit dem MIDAT-Projekt eine Möglichkeit vor, in welche Richtung sich die Einbindung der Bürger und Bürgerinnen entwickeln könnte. Ein besonderes Potential hätte eine solche Partizipation auch für die Entwicklung von neuen Medikamenten, die von Niels Riedemann diskutiert wird, mit ihren Möglichkeiten, aber auch mit Blick auf Hemmnisse auf verschiedenen Ebenen. Michael Roden stellt dann

die medizinische Versorgung und klinische Forschung in den gesamtgesellschaftlichen Kontext, fordert eine engere Vernetzung der Akteure untereinander, aber auch attraktive Karrierewege für forschende Mediziner und andere Wissenschaftler in der Medizin, um Forschung und Versorgung besser miteinander zu vernetzen. Konrad Reinhart, Annette von Butler und Jürgen Graf spannen diesen Bogen weiter und fordern eine konsequente Wende von der gewinnorientierten hin zur bedarfsorientierten Medizin, bei der zuerst das Interesse der Patienten im Vordergrund steht. In einer globalen und informierten Gesellschaft könnte dabei eine Integration medizinischer Konzepte aus anderen Kulturkreisen eine enorme Bereicherung darstellen, betont abschließend Angelika Messner.

In ihrer Gesamtheit bieten diese Thesenpapiere eine Fülle von Anregungen zur Entwicklung einer Medizin der Zukunft. Die Bereitschaft der Autorinnen und Autoren, hier mitzuwirken, war beeindruckend. Sie zeigt, dass die Entscheiderinnen und Entscheider in der Gesundheitspolitik sich auf die Bereitschaft der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu einem konstruktiven Dialog und zu einer gemeinsamen, nachhaltigen Gestaltung der Zukunft der Medizin verlassen können.

LITERATUR

Destatis (2021): „Bevölkerung – Lebenserwartung und Sterblichkeit". Statistisches Bundesamt. https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/Aspekte/demografie-lebenserwartung.html, besucht am 5.2.2021.

Die Bundesregierung (2016): Deutsche Nachhaltigkeitsstrategie. Neuauflage 2016. Berlin: Die Bundesregierung, https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975292/730844/3d30c6c2875a9a08d364620ab7916af6/deutsche-nachhaltigkeitsstrategie-neuauflage-2016-download-bpa-data.pdf, besucht am 5.2.2021.

Nusselder, Wilma J./Valverde, José Rubio (2018): Impact of individual risk factors on German life expectancy. Rotterdam: Erasmus University Medical Center, https://www.gdv.de/resource/blob/35298/1b80120a041c3ef97315726ac9ebe226/download-studie-lebenszeitkiller-rotterdam-data.pdf, besucht am 5.2.2021.

Rudd, K. E./Johnson, S. C./Agesa, K. M. et al. (2020): „Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study". In: Lancet 395(10219), S. 200–211.

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2012): Nachhaltige Medizin. Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Bern: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, https://www.samw.ch/dam/jcr:e9a15539-ca10-4a25-a4ed-84ca38bf04a5/positionspapier_samw_nachhaltige_medizin.pdf, besucht am 4.2.2021.

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2019): Nachhaltige Entwicklung des Gesundheitssystems. Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Bern: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, https://www.samw.ch/dam/jcr:aeff9866-d8a5-43db-a030-060926f7cef5/positionspapier_samw_nachhaltige_entwicklung_gesundheitssystem.pdf, besucht am 4.2.2021.

Virchow, Rudolf (1858): Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: A. Hirschwald.

NACHHALTIGE BIOMEDIZINISCHE FORSCHUNG

Nikolaus Rajewsky

NACHHALTIGKEIT IN DER MEDIZIN: EINZELZELLANALYSEN IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Einzelzellanalysen sind eine neue Schlüsseltechnologie mit großem Potential für die Biomedizin.

Während in den vergangenen Jahrzehnten alle Zellen eines Gewebes als Ganzes betrachtet und über Durchschnittswerte definiert wurden, haben wir heute erkannt, dass jede Zelle einzigartig ist. Jede Zelle besitzt ein individuelles Transkriptom, Epigenom, Proteom und Metabolom: Sie muss als eigenständige Funktionseinheit betrachtet und verstanden werden. Mit der modernen Einzelzellanalytik ist nicht nur eine neue Schlüsseltechnologie entwickelt worden, die umfassende und präzise Daten über den molekularen Charakter und die Funktionsweise einzelner Zellen generiert (Walter & Schickl 2019). Tatsächlich ist ein gänzlich neues Forschungsgebiet entstanden, das erstmalig ein umfassendes Verständnis komplexer biologischer Vorgänge in einer Zelle erlaubt.

Die heutige Einzelzellanalytik erlaubt es, die molekularen Signaturen mehrerer Millionen individueller Zellen zu identifizieren und im Zeitverlauf einer Erkrankung präzise zu verfolgen. Ergänzt durch neue hochauflösende und dynamische bildgebende Verfahren sowie durch innovative digitale Programmierung ist es möglich, auch die räumliche Zuordnung und Entwicklungsdynamik einzelner Zellen im Organ oder Gewebe zu modellieren. Die entstehenden gewaltigen Datenmengen erfordern den Einsatz Künstlicher Intelligenz für die Analyse und Entschlüsselung (Walter & Schickl 2019).

Einzelzellanalysen wurden bereits 2018 von der renommierten Zeitschrift *Science* als Durchbruch des Jahres bewertet (Karaiskos et al. 2017; Pennisi 2018; Plass et al. 2018; Spanjaard et al. 2018), da sie vollkommen neue Dimensionen der Interpretation biologischer Zusammenhänge mit zentraler Bedeutung für die Lebenswissenschaften, Biotechnologie, Medizin und Pharmaforschung eröffnen.

Ihr breites Anwendungsspektrum wird diese Felder in vielen Aspekten bereichern und sogar revolutionieren. In der Medizin führen diese Technologien zukünftig zu einer völlig neuartigen Diagnostik, die uns verstehen hilft, welche Entscheidungen Zellen treffen, welche dieser Entscheidungen zu Erkrankungen führen und wie wir diese Erkrankungen angreifen und heilen können. Damit ermöglicht die Einzelzellanalyse einen wichtigen Schritt hin zur Umsetzung einer personalisierten Medizin.

Die Stratifizierung von Patienten wird sich durch Nutzung von Einzelzelldaten verbessern und präzisieren. Dadurch wird auch eine zuverlässigere Identifizierung entsprechender Biomarker zur Vorhersage und Kontrolle von Krankheiten ermöglicht. Perspektivisch kann auch das Ansprechen auf bestimmte Medikamente vorhergesagt werden. Durch das Screening individueller Patienten können dann fundierte Entscheidungen über geeignete therapeutische Maßnahmen getroffen werden, die molekulare Befunde auf Einzelzellebene berücksichtigen. Ein weiterer Anwendungsbereich werden zellbasierte Therapien sein, bei denen eine Einzelzellanalyse helfen kann, geeignete Zielstrukturen zu identifizieren oder die verwendeten Zellpopulationen besser zu charakterisieren und zu optimieren. Das hohe gesellschaftliche und medizinische Potential von Einzelzellanalysen liegt vor allem in ihrer globalen Anwendbarkeit. Der Fokus liegt nicht – wie in der traditionellen medizinischen Forschung – auf Verständnis, Diagnose und Behandlung einzelner definierter Erkrankungen. Vielmehr konzentriert sich das zellbasierte Medizinkonzept auf den gemeinsamen Ursprung aller Krankheiten: die gestörte Funktion von Zellen. Die Erkenntnis des zellulären Ursprungs aller Krankheiten an sich ist nicht neu. Allerdings stehen uns erst durch die Entwicklungen der letzten Jahre die technologischen Möglichkeiten zur Verfügung, aus dieser Erkenntnis einen erheblichen medizinischen Wert zu schöpfen. Selbstverständlich erfordert jede Erkrankung eine individuelle Anpassung der Technologie an die jeweils spezifischen medizinischen Fragestellungen. Dennoch liegt in dem zunächst übergreifenden technologischen Ansatz das Potential einer bislang ungeahnten Effizienz im Verständnis der Pathogenese und in der resultierenden Verbesserung von Diagnostik und Therapieoptionen verschiedenster Erkrankungen.

Herausforderungen und Lösungsansätze

Die Einführung neuer Konzepte wie das einer zellbasierten Medizin auf der Basis von Einzelzelltechnologien hat nicht nur erhebliche Potentiale, sondern in der

Umsetzung auch verschiedene technische, konzeptionelle, medizinische, gesellschaftliche, ethische, rechtliche und wirtschaftliche Herausforderungen. Die Komplexität der Einzelzelldaten gepaart mit ihrem gigantischen Umfang macht die Einzelzellanalyse zunächst einmal zu einer datenanalytischen Herausforderung. Zur Extraktion von Werten aus Daten kommen oft Methoden des maschinellen Lernens zum Einsatz, die bereits als eine der großen Triebfedern der Big-Data-Revolution überzeugt haben. Da es sich bei den Einzelzellanalysen um ein neues Forschungsfeld handelt, müssen standardisierte Analysemethoden allerdings erst noch entwickelt werden. Wie bei allen neuen biotechnologischen Verfahren wird es wichtig sein, den möglichen Nutzen, das Anwendungsspektrum, aber auch die Grenzen der neuen Technologie kritisch zu analysieren und mit einer breiten Öffentlichkeit zu diskutieren.

Etablierung und Erfolg neuer Technologien hängen zentral von ihrer gesellschaftlichen Wahrnehmung und Akzeptanz ab. Die Präsenz des Themas Einzelzellanalyse in den Medien sowie die Anzahl öffentlicher Veranstaltungen belegen das hohe gesellschaftliche Interesse an der Thematik (Walter & Schickl 2019). Die Chancen der neuen Konzepte müssen der breiten Bevölkerung erklärt werden. Ein zu erwartender Paradigmenwechsel in der Medizin muss zudem allen Stakeholdern des Gesundheitssystems plausibel gemacht werden, um bei allen eine ausreichende Unterstützung für das erforderliche Change-Management zu erreichen. Das Konzept zellbasierter Medizin auf der Basis von Einzelzellanalysen erfordert die Einführung neuer Patientenpfade unter Berücksichtigung adäquater Nutzung des jeweiligen Biomaterials. Die enge Verzahnung von Forschungsinstituten und Kliniken garantiert hierbei einen schnellen Transfer der Erkenntnisse an das Krankenbett. Aufklärungsarbeit für eine neue Kultur des Miteinanders ist auch an der Schnittfläche von akademischer Forschung und Industrie zu leisten. Es werden neuartige Public-Private-Partnership (PPP) Modelle benötigt, um die Ergebnisse zellbasierter Innovationen effizient für die Gesellschaft zugänglich zu machen.

Im Hinblick auf personenbezogene Daten stellt die Präzision der Einzelzellanalyse den Schutz sensibler medizinischer Daten vor neue Herausforderungen. Der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp könnte präzise Vorhersagen über zukünftige Erkrankungen oder Krankheitsverläufe ermöglichen. Dies beinhaltet Aspekte einer möglichen persönlichen Stigmatisierung, die im Hinblick auf ihre ethischen und sozialpolitischen Implikationen diskutiert werden müssen. Die Datensouveränität von Patientinnen und Patienten ist dabei

unbedingt zu wahren. Es geht vor allem um einen Wertekonflikt: Dem Interesse an Datensouveränität und der Sorge vor Datenmissbrauch steht das Interesse der möglichst umfassenden Datenerhebung mit dem Ziel der wissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnisgewinnung gegenüber (Walter & Schickl 2019). Ein adäquater Datenschutz muss das Resultat einer sinnvollen Kosten-Nutzung-Abwägung für das Individuum und die Gesellschaft sein und durch möglichst schlanke regulatorische Prozesse unterstützt werden. Es ist zu prüfen, inwieweit bestehende Regeln für die Datensicherheit an die neuen Möglichkeiten angepasst werden müssen.

Adressiert werden können Datenschutzfragen durch eine angemessene Einwilligungserklärung (*Informed Consent*), wenn betroffene Personen der Nutzung ihrer Biomaterialen zur Datengewinnung nach umfassender und verständlicher Aufklärung zustimmen. Neben dem Problem der Aufklärung über ungewisse Nutzungsmöglichkeiten stellt sich die Frage, wie weit eine Zustimmung hier gehen kann. Im Ergebnis ist ein breites Einverständnis (*Broad Consent*) ohne Beschränkung auf prospektiv definierte, einzelne Forschungsprojekte erforderlich. Die Dynamik der Entwicklungen bei Einzelzelltechnologien ist in so schneller Zeitabfolge zu erwarten, dass das Einholen einer erneuten Einverständniserklärung zur Biomaterialnutzung für jedes einzelne Projekt (*Narrow Consent*) nicht realistisch umsetzbar ist und den medizinischen Fortschritt signifikant hemmen würde. Ein weiterer Aspekt ist das Problem des Datenaustausches zwischen Forschenden über Grenzen hinweg bei internationalen Forschungsprojekten mit Partnern, deren Datenschutzbestimmungen nicht unbedingt denen der Europäischen Union entsprechen. Es wird wichtig sein, standardisierte Verfahren für eine Aufklärung und informierte Zustimmung sowohl für die Anwendung von Einzelzelltechnologien als auch für die Forschung mit personalisierten Daten zu etablieren.

Wie bei jeder neuen Medizin- oder Biotechnologie stellen sich mit Blick auf die Gesellschaft auch Gerechtigkeits- und Priorisierungsfragen. Diese reichen von der Allokation von Forschungsgeldern bis zur Ebene der Patientenversorgung (Walter & Schickl 2019). Werden die Kosten für den Zugang zu Daten aus Einzelzellanalysen sehr hoch, könnten diese für nur wenige oder selbstzahlende Patientinnen und Patienten zur Behandlungsplanung zur Verfügung gestellt werden. Eine Stratifizierung in Patientenuntergruppen könnte dazu führen, dass relativ kleine Gruppen relativ teure Medikamente benötigen und bestimmte Gruppen von der Versorgung wegen zu hoher Kosten ausgeschlossen werden.

Patienten und Patientinnen mit seltenen Erkrankungen sind hier besonders gefährdet (Walter & Schickl 2019).

Infrastrukturelle Anforderungen

Die wahrscheinlich wichtigste Anforderung für die nachhaltige Nutzung und zeitnahe medizinische Anwendung von Einzelzelldaten ist die Entwicklung geeigneter Forschungsstrukturen, die alle relevanten interdisziplinären Fachkompetenzen miteinander verbinden. Der technologische Fortschritt leidet heute sowohl in der Wissenschaft als auch in der Industrie unter einer ineffizienten Fragmentierung. Hinzu kommt häufig eine deutliche Ferne zur Anwendung. Das Innovationssystem für BioIT (Innovationen an der Schnittstelle zwischen Biowissenschaften und Informationstechnologien) ist in Deutschland für die neuen Anforderungen bislang unzureichend aufgestellt. Dadurch profitiert die Bevölkerung oft erst sehr spät von herausragenden wissenschaftlichen Entwicklungen.

In einigen spezialisierten deutschen Zentren wurden bereits sehr überzeugende erste Ansätze in der Einzelzelltechnologienutzung entwickelt (Walter & Schickl 2019). Diese Zentren haben neben der experimentellen Infrastruktur auch international kompetitive Methoden zur Datenerfassung, speicherung und interpretation erarbeitet (Walter & Schickl 2019). Die entsprechende bioinformatische Datenanalyse stellt die Medizin allerdings vor große Herausforderungen, auf die die Dateninfrastruktur in Deutschland noch nicht flächendeckend eingestellt ist. Für die klinische Nutzung von Einzelzelldaten müssen standardisierte Abläufe geschaffen werden. Die Medizininformatik-Initiative kann hierfür die passenden Rahmenbedingungen schaffen. Für eine breite Nutzung der Daten sollten geeignete Datenstrukturen mit einheitlichen Dokumentationsstandards aufgebaut und geeignete Bedingungen für die Datensicherung und Datensicherheit geschaffen werden. Dies sollte sich auch in der *Nationalen Forschungsdateninfrastruktur* (NFDI) widerspiegeln (Walter & Schickl 2019).

Einige Kernstrukturen für die weitere Entwicklung von Einzelzelltechnologien wurden in Deutschland in den letzten Jahren aufgebaut. Es gilt nun, diese Stärken zu bewahren und weiter auszubauen. Wenn einzelne Standorte kompetitiv bleiben wollen, müssen technische Investitionen schnell erfolgen und eine direkte Nachbarschaft von Forschung und Klinik in neuen Gebäudestrukturen sichergestellt werden. Die Entwicklung und Implementierung hochpreisiger

Technologien und ihre medizinische Anwendung an großen Patientenkohorten können nur erfolgreich bewältigt werden, wenn entsprechende Investitionen in die besten Innovationen getätigt werden. Um zu einem Innovationsmotor für die Biomedizin und die Gesundheitsindustrie zu werden, sind Förderprogramme zur nationalen und internationalen Vernetzung führender Wissenschaftler mit dem Ziel einer gelebten Interdisziplinarität und unmittelbaren Nähe zur Anwendung erforderlich – siehe das *LifeTime Consortium* mit über 100 pan-europäischen Institutionen (Rajewsky et al. 2020) – sowie die Implementierung gezielter Ausbildungs- und Transferprogramme für effiziente Biotech-Ausgründungen. Auf diese Weise kann die Konzentration anwendungsnaher zellbasierter Wissenschaft auf der Basis von Einzelzelltechnologien in nationalen Kernzentren und ihren Netzwerken zukünftig die Gesundheitschancen des Individuums in Europa signifikant erhöhen.

LITERATUR

Karaiskos, Nikos/Wahle, Philipp/Alles, Jonathan et al. (2017): „The Drosophila embryo at single-cell transcriptome resolution". In: Science 358(6360), S. 194–199.

Pennisi, Elizabeth (2018): „2018: Breakthrough of the Year. Development cell by cell. With a trio of techniques, scientists are tracking embryo development in stunning detail". Science Magazine. https://vis.sciencemag.org/breakthrough2018/index.html.

Plass, Mireya/Solana, Jordi/Wolf, F. Alexander et al. (2018): „Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics". In: Science 360(6391), S. eaaq1723.

Rajewsky, Nikolaus/Almouzni, Geneviève/Gorski, Stanislaw A. et al. (2020): „LifeTime and improving European healthcare through cell-based interceptive medicine". In: Nature 587(7834), S. 377–386.

Spanjaard, Bastiaan/Hu, Bo/Mitic, Nina et al. (2018): „Simultaneous lineage tracing and cell-type identification using CRISPR–Cas9-induced genetic scars". In: Nature Biotechnology 36(5), S. 469–473.

Walter, Jörn/Schickl, Hannah (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Dokumente/BBAW_Einzelzellanalyse_A5_PDF-A1-b.pdf, besucht am 5.2.2021.

Hans-Dieter Volk und Petra Reinke

REGENERATIVE THERAPIEN

Status Quo

Die Verschiebung der Alterspyramide und die erhöhte Lebenserwartung von Patienten mit chronischen und degenerativen Erkrankungen führt zu ständig steigenden direkten und indirekten Gesundheitskosten: In den Jahren 2008 bis 2017 sind diese in der EU um 50% auf aktuell mehr als 1.500 Mrd. € pro Jahr und somit 9,6 % des Bruttosozialprodukts gestiegen (OECD & European Union 2018). Damit besteht ein großer medizinischer und gesellschaftlicher Bedarf an nachhaltigen Lösungen durch eine Prävention chronischer Erkrankungen (Prophylaxe, präemptive Therapien zur Verhinderung der Entwicklung chronischer Erkrankungen nach akuten Ereignissen) sowie die Gesundheit wiederherstellender Therapieansätze (nachhaltige Wirkung oder gar Heilung statt lebenslang notwendiger Behandlung). Hier setzt das Konzept der Regenerativen Therapien an.

Was sind Regenerative Therapien?

Obwohl sie oft mit der Stammzelltherapie gleichgesetzt werden, gehen Regenerative Therapien weit über diese hinaus. Eine große Kategorie umfasst die *in vitro* generierten biologischen Ersatzprodukte für irreversibel oder genetisch bedingte Schädigungen von Zellen oder ganzen Geweben – von der Organtransplantation über künstliche biologische Gewebezubereitungen (*Tissue Engineering*) bis hin zur Gentherapie mittels *in vivo* (z. B. AAV-Vektoren) oder *ex vivo* (z. B. genmodifizierte Stammzellprodukte) Ansätzen.

Die zweite große Kategorie Regenerativer Therapien zielt ab auf die Unterstützung der endogenen Regeneration durch Gabe von Zellen, Faktoren, Gentherapeutika, biologisierten Medizintechnikprodukten oder Kombinationen davon, auch als *in vivo*-Tissue-Engineering bezeichnet. Dabei spielen die Immunzelltherapien zur Restitution einer defizienten Immunantwort (gegen Tumore oder Pathogene) sowie zur Wiederherstellung der Immunbalance mittels regulatorischer Immunzellen (Autoimmunität, Organ/Stammzell-Transplantation,

überschießende Entzündung, Immunogenität von biologischen Ersatztherapien) in den aktuellen Entwicklungen eine wesentliche Rolle (siehe auch den Beitrag von A. Eggert & A. Künkele im vorliegenden Band).

Von der technologischen Entwicklung aus betrachtet, stehen derzeit Zell- und Gentherapieprodukte im Mittelpunkt des Interesses. Sie werden in Europa seit 2007 als *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP) kategorisiert und damit als vierte Therapeutikasäule definiert (neben *Small Molecules*, *Biologics* und *in vivo-Devices*). Die ersten klinischen Ergebnisse zeigen das enorme Potential dieser Therapien – oft als ‚lebende Medikamente' bezeichnet – für chronische und degenerative Erkrankungen: von der lebenslangen Behandlung hin zur nachhaltigen Verbesserung oder sogar Heilung. Obwohl erst weniger als 20 ATMP in Europa zugelassen sind, haben die Ergebnisse das Feld in den letzten Jahren explodieren lassen. Im Jahr 2019 waren weltweit 1.069 klinische Studien mit ATMP registriert: in Phase I befanden sich 358, in Phase II 617 und in Phase III 94. Von den 1.069 Studien betrafen 366 *in vivo*-Gentherapien, 410 genmodifizierte somatische Zellen, 249 somatische Zelltherapien und 44 Gewebezüchtung. Etwa die Hälfte der klinischen Studien hatte einen Bezug zu onkologischen Indikationen, der Rest verteilte sich auf praktisch alle anderen medizinische Felder (Alliance for Regenerative Medicine 2020).

Was fehlt?

Regenerative Therapien und ATMP im Speziellen sind nicht mehr nur Fiktion, sie werden Realität. Es gibt beeindruckende Erfolge für seltene genetische Krankheiten ebenso wie für häufigere Immunkrankheiten, Tumorerkrankungen und Gewebeschäden. Wie erwähnt sind einige Produkte bereits auf dem Markt, vor allem für seltene Krankheiten und bestimmte Blutkrebsarten. Bis jetzt haben jedoch weltweit nur einige tausend Patienten von dieser neuen Kategorie der Präzisionsmedizin profitiert. ‚Lebende' Medikamente stellen das ‚erprobte' Paradigma der Arzneimittelentwicklung auf fast allen Technologie-Reifegraden (*Technology Readiness Levels*) von der Arzneimittelkandidatenentwicklung über die Herstellung bis hin zur Zulassung und Kostenerstattungsmodellen in Frage. Daher ist es nicht überraschend, dass es am Beginn eines solchen bahnbrechenden Wandels zahlreiche Hindernisse gibt. Die wichtigsten Herausforderungen für eine schnellere und risikoärmere Entwicklung und Umsetzung von neuen ATMP für verschiedenste Indikationen sind:

- Effektivierung, Steuerbarkeit (Expressionsausmaß und Gewebespezifität) und Sicherheit non-viraler Technologien zur *in vivo*- und *ex vivo*-Gentherapie (z. B. CRISPR/Cas)
- Entwicklung standardisierter und direkt einsetzbarer allogener Zellprodukte an Stelle von individuell herzustellenden autologen Zellprodukten
- Manipulation der Zellprodukte für noch bessere und nachhaltigere Effektivität *in vivo* ohne Verlust der Sicherheit
- Kombination mit 3D-Druck von synthetischen und Biomaterialien (Kombinationsprodukte)
- Detaillierte Produktcharakterisierung, inklusive relevanter Wirksamkeitstests *in vitro* (siehe auch den Beitrag von N. Rajewsky im vorliegenden Band)
- Prädiktive humane Krankheitsmodelle für die präklinische Testung mit Schwerpunkt auf multiorgan-on-a-chip-Technologien
- Senkung der Kosten der Entwicklung und Produktion, inklusive Automatisierung
- Verbesserung der Hochskalierbarkeit (Scaling-up) und der Bereitstellung (Scaling-out) der ATMP-Herstellungs- und Vertriebsprozesse für tausende Patienten – eine Herausforderung für ‚lebende Medikamente'
- Stratifizierung der Patientengruppen, die von ATMP und anderen regenerativen Therapien am meisten profitieren (siehe auch den Beitrag von N. Rajewsky im vorliegenden Band)
- De-risking-Strategien bei der Entwicklung durch mechanistische Begleituntersuchungen früher klinischer Studien, z. B. *Refined Translation* (Volk et al. 2015)
- Ausbildung des behandelnden medizinischen Personals für diese neue Kategorie an Arzneimitteln
- Neue Kostenerstattungsmodelle

Das Tempo des Fortschritts auf diesem Gebiet hat sich in den letzten Jahren dramatisch beschleunigt, vor allem in den USA und Asien, viel weniger aber in Europa und Deutschland – trotz des hohen Innovationspotentials und der nachweisbaren Erfolge in der Vergangenheit, z. B. im Bereich Tissue Engineering oder grundlegenden Technologien (Enabling Technologies). Über zwei Bill. US-$ wurden 2019 in diesem Bereich weltweit investiert – in Deutschland nur ein Bruchteil davon (Alliance for Regenerative Medicine 2020).

Europa und Deutschland können jetzt entscheiden, ob sie nur Zahler (Payer) für revolutionäre (und teure) Medikamente sein wollen, die anderswo entwickelt

wurden und die möglicherweise nicht für alle bedürftigen Patienten erschwinglich sind, oder ob sie ein Akteur (Player) werden. Aus unserer Sicht gibt es für ein stabiles europäisches Gesellschaftssystem keine Alternativen zur Investition in innovative Technologien und deren Verwertung, welche die Behandlung von chronischen und degenerativen Erkrankungen verfügbar und bezahlbar für alle bedürftigen Bürgerinnen und Bürger auch in der Zukunft machen. Eine Verfügbarkeit nur für Wohlhabende oder eine signifikante weitere Steigerung der Gesundheitsausgaben sind keine zukunftsfähigen Modelle für Europa und Deutschland. Dies hat sowohl auf die betroffenen Patienten aber auch auf die Wissenschaft großen Einfluss – und massive sozioökonomische Auswirkungen für die gesamte Gesellschaft (Gesundheitskosten, Arbeitsplätze, Investitionen…). Erfahrungen aus den USA und Kanada haben gezeigt, dass binnen weniger Jahre öffentliche Investitionen in Regenerative Therapieforschung schon vor Zulassung neuer Therapeutika eine fünf bis sechsfache Rendite durch Investitionen aus privatem Kapital generiert haben (Venture Capital, Pharma).

Was brauchen wir?

Wir brauchen auf regionaler (Berlin/Brandenburg), nationaler (Deutschland), und europäischer Ebene ein nachhaltiges Ökosystem, das transdisziplinäre Forschung, klinische Zentren, Pharmazie und Biotechnologie zusammenführt. Während disruptive Neuentdeckungen häufig in kleinen flexiblen Teams erfolgen (think small), verlangt die Translation bis hin zur Implementierung neuer Therapien große, vernetzte Strukturen (think big). In diesem Ökosystem müssen zudem die Technologien entwickelnde Industrie, die Regulierungsbehörden, die Patienten und die öffentliche Gesellschaft eingebunden werden, damit technologische, finanzielle und regulatorische Hindernisse überwunden werden können, um eine breite, schnelle und kosteneffektive Umsetzung o. g. neuartiger Regenerativer Therapien zu erreichen. Kernelemente dafür sind:

- die entsprechende Geisteshaltung (Stimulation translationaler Forschung, Unterstützung der Karrierewege translational arbeitender Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Verbesserung der Rahmenbedingungen in der Forschung, gezielte Berufungspolitik)
- Schaffung von in öffentlich-privaten Partnerschaften (PPP) betriebenen regionalen Forschungs- und Innovations-Hubs (Berlin/Brandenburg als ein Vorbild) mit beispielgebender Organisation auf struktureller (Leitlinien der

Guten Klinischen Praxis (GcP) bei Patientenstudien, Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP), Technologieplattformen auf allen Technologie-Reifegraden (TRLs), übergreifende Ethik-Plattformen bei Themen wie etwa der Erfassung und Speicherung von Massendaten (Big Data) und Maschinellem Lernen) und organisatorischer (Rahmenbedingungen, Mentalitäten) Ebene.

Voraussetzungen:

- Andockort für kreative kleine Gruppen, die bahnbrechende Ideen entwickelt haben, um diese in Innovation umsetzen zu können (think small/think big)
- Andockort für Technologienentwickler (Enabling-Technology-Industrie), Therapieentwickler (Biotech, Pharma-Industrie), zielgerichtetes Risikokapital
- Zusammenarbeit mit Partnerkliniken (medizinischer Bedarf, Patientenstratifizierung, klinische Studien, nachvollziehbare Routineanwendung)
- Integration von Grundlagenwissenschaftlern – auftragsorientierte, gelenkte (mission-driven) Grundlagenforschung
- Zusammenarbeit mit Krankenkassen (Erstattungsmodelle, Datenerfassung)
- Inkubatorstrukturen und Unterstützung (Rahmenbedingungen) für Ausgründungen, inklusive zielorientiertem Risikokapital
- Zusammenarbeit mit regulierenden Behörden, Vereinfachung und vor allem Vereinheitlichung regulatorischer Prozesse (Abschaffung der großen regionalen und nationalen Unterschiede in D/EU)
- Gezielte Weiterbildungen auf verschiedensten Ebenen
- Einbindung von Patientenorganisationen
- Information der Bevölkerung
- Koordinierung und Vernetzung der Hub-Strukturen auf nationaler (Nationales Zentrum für ATMP) und europäischer Ebene, siehe hierzu die RESTORE-Flagship-Initiative, die von uns koordiniert wird (RESTORE seit 2018):
- Synergien erzeugen durch abgestimmte Herstellungsverfahren von ATMP
- Infrastruktur bereitstellen für akademische Multicenter für klinische Studien
- Kooperation statt nur Wettbewerb: Technologieaustausch ermöglichen (virtuelle Technologie-Entwicklungsplattformen)

- Abgestimmte Forschungsförderprogramme regional, national, europäisch
- Internationale Anbindung mit renommierten Einrichtungen außerhalb der EU

LITERATUR

Alliance for Regenerative Medicine (2020): Advancing Gene, Cell, & Tissue-Based Therapies. ARM Annual Report & Sector Year in Review: 2019. https://alliancerm.org/sector-report/2019-annual-report, besucht am 5.2.2021.

OECD/European Union (2018): Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en, besucht am 9.1.2021.

RESTORE (2018): „RESTORE Flagship Initiative". https://www.restore-horizon.eu/, besucht am 5.2.2021.

Volk, Hans-Dieter/Stevens, Molly M./Mooney, David J. et al. (2015): „Key elements for nourishing the translational research environment". In: Science Translational Medicine 7(282), S. 282cm282–282cm282.

Karl Sperling und Hans-Hilger Ropers

‚genomDE' – EINE CHANCE FÜR DIE DEUTSCHE GENOMMEDIZIN UND -FORSCHUNG

Einleitung

Nach der Aufklärung der Grundstruktur des menschlichen Genoms durch das Humangenomprojekt und der Einsicht, dass für die meisten der komplexen Volkskrankheiten eine valide prädiktive Diagnostik derzeit nicht möglich ist (Propping et al. 2010), hat sich die Genomforschung in jüngerer Zeit neben Tumorerkrankungen wieder verstärkt auf die Aufklärung der molekularen Ursachen sogenannter Seltener Erkrankungen (SE) konzentriert, die zu ca. 80 % genetische Ursachen haben und meist auf Defekte einzelner Gene zurückgehen. SE finden sich bei ca. 5 % aller Neugeborenen (HM Government 2020); in der Summe sind sie somit alles andere als selten. Bisher wurden bereits in mehr als 4.000 der über 20.000 menschlichen Gene Krankheiten verursachende Veränderungen identifiziert. Allerdings gibt es Grund zur Annahme, dass die meisten Gene funktionell unentbehrlich und damit potentielle Krankheitsgene sind. Die Entwicklung neuer Methoden zur Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung (HDS) hat die Diagnose bekannter und die Identifikation neuer genetischer Krankheitsursachen entscheidend verbilligt, beschleunigt und nicht nur die parallele Sequenzierung vieler Gene, sondern sogar des ganzen menschlichen Genoms ermöglicht.

Nach dem erfolgreichen Abschluss von Genomics England, einer bereits im Jahre 2013 gestarteten Pilotstudie zur Ganzgenomsequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS) an 100.000 Probanden mit SE oder Krebs, hat England die WGS im Jahre 2018 in die Krankenversorgung eingeführt. Frankreich, Schweden und mehrere andere Länder sind diesem Beispiel inzwischen gefolgt. Aufgrund der Bedeutung der WGS für die Krankenversorgung und Genomforschung in Deutschland entschloss sich das Ministerium für Gesundheit (BMG) im Jahre 2019 praktisch im Alleingang, ein „genomDE" genanntes Programm aus der Taufe zu heben. Nach langer Vorbereitung und Corona-bedingter Verzögerung hat das BMG diese Initiative am 30. November 2020 erstmals einem Fachpublikum vorgestellt (BMG 2020b). Wie Genomics England zielt genomDE auf die Einführung der WGS in die Krankenversorgung, um möglichst alle Genomveränderungen

bei Patienten mit SE und Krebs zu erfassen und die Erkennung pathogener Varianten durch die Suche nach Patienten mit übereinstimmenden klinischen und genetischen Befunden zu beschleunigen (Begrüßungsansprache von Minister Spahn: BMG 2020a). Essentieller Bestandteil dieses Vorhabens ist eine zentrale genomDE-Datenbank. Eine vom BMG in Auftrag gegebene Studie hat empfohlen, die WGS an wenigen Standorten zu konzentrieren und parallel dazu eine größere Zahl regional verteilter akademischer Zentren für Genommedizin zu etablieren, um die Erhebung klinischer und genetischer Daten zu standardisieren und einen Abgleich mit Datenbanken anderer, internationaler Genommedizin-Initiativen zu ermöglichen. Eine Kurzfassung dieser Studie wurde vom BMG am 6. Dezember 2019 veröffentlicht (BMG 2020c).

Für die heutige Krebsforschung ist die HDS unverzichtbar und hat zu grundlegenden Fortschritten bei der Suche nach tumorspezifischen Genomveränderungen geführt, die auch als Angriffspunkte für eine gezielte Therapie infrage kommen. Die WGS ist auch für die Krebsdiagnostik von Bedeutung, nicht nur für bekannte familiäre Formen von Krebs, die auf Defekte einzelner Gene zurückgehen, sondern auch für sporadische Fälle, bei denen jüngste Untersuchungen einen unerwartet hohen Prozentsatz von Keimbahnmutationen ergeben haben (z. B. Pui et al. 2018). In Deutschland werden, nicht zuletzt dank des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg, große Anstrengungen zur Implementation der HDS in die Onkologie unternommen, weshalb dieser Beitrag auf die Versorgung von Personen mit genetisch bedingten Seltenen Erkrankungen fokussiert ist.

Etablierte WGS-Methoden erlauben bereits heute die Sequenzierung der meisten funktionell relevanten Abschnitte des menschlichen Genoms, und neue ‚long-read'-Sequenzierungstechniken (Bolz & Hoischen 2019) versprechen die Erfassung praktisch sämtlicher genomischer Sequenzvarianten, einschließlich relevanter zytogenetischer oder submikroskopisch kleiner Genomveränderungen. In Bezug auf die Nachhaltigkeit der genetischen Diagnostik wird damit im Prinzip ein Endpunkt erreicht: Eine Wiederholung der Genomuntersuchung wird fortan nicht mehr erforderlich sein, und die Verbesserung der genetischen Diagnostik wird maßgeblich vom Fortschritt bei der Unterscheidung funktionell neutraler und pathogener Genomveränderungen abhängen. Deshalb geht an der im Rahmen von genomDE vorgesehenen koordinierten Einführung der WGS in die Krankenversorgung und am internationalen Austausch der dabei erhobenen Daten grundsätzlich kein Weg vorbei.

Status quo der molekularen Diagnostik und Genommedizin

Nicht miteinander verwandte Menschen unterscheiden sich in mehr als 1/1000stel der 2 x 3,2 Milliarden Bausteine ihres Genoms. Diese Genomvariabilität erklärt nicht nur ihre normalen körperlichen (phänotypischen) Unterschiede, sondern sie ist auch für eine große Zahl genetisch bedingter Krankheiten oder Krankheitsdispositionen verantwortlich. Nur ein geringer Teil der theoretisch möglichen 9,6 Milliarden Austausche einzelner DNA-Bausteine ist bisher beobachtet worden. Bei den allermeisten dieser Sequenzvarianten handelt es sich um funktionell neutrale Polymorphismen ohne Krankheitswert. Bis heute wurden nicht mehr als 200.000 pathogene Varianten identifiziert (The Monarch Initiative 2020), und nur ca. ein Fünftel aller proteinkodierenden menschlichen Gene ist bisher eindeutig mit Krankheiten assoziiert.

Mithilfe der gängigen Diagnostik kann in Abhängigkeit von der jeweiligen Symptomatik nur bei etwa 20 bis 40 % der Patienten eine molekulare Ursache gefunden werden, d. h. der Anteil ungeklärter Fälle ist immer noch erheblich. Das Spektrum dafür verfügbarer diagnostischer Untersuchungstechniken ist breit: Nach der klinischen Untersuchung, dem Ausschluss infrage kommender Gendefekte und der Zytogenetik zum Ausschluss von Chromosomenaberrationen schließen sich heute meist HDS-gestützte ‚Genpanel'-Untersuchungen zur gleichzeitigen Mutationssuche in vielen Genen an, außerdem noch die Untersuchung der kodierenden Anteile aller Gene, die sogenannte ‚Whole-Exome-Sequenzierung' (WES), wodurch die Erfassung eines Großteils der pathogenetisch relevanten Varianten möglich ist. Viele der gefundenen Varianten sind jedoch neu, d. h. noch nicht beschrieben und daher ‚Varianten unklarer Signifikanz' (VUS), solange ihre Pathogenität nicht bewiesen ist. Vergleicht man zum Beispiel nur das Erbgut gesunder Personen, so unterscheiden sich die kodierenden Sequenzen an etwa 30.000 Positionen. Innerhalb weniger Sekunden ist es heute aber möglich, zehntausende derartiger Varianten eines betroffenen Individuums hinsichtlich ihrer Pathogenität mit den Sequenzen der weltweit zugängigen Datenbanken zu vergleichen (Holtgrewe et al. 2020).

Für neue Varianten in Genen ohne bekannten Krankheitsbezug lässt sich ein Nachweis der Pathogenität am einfachsten durch die Identifikation zweier oder mehrerer unabhängiger Patienten mit derselben Mutation und identischem Krankheitsbild erbringen, wie vielfach dokumentiert (Schuurs-Hoeijmakers et al. 2012). Auch wenn Algorithmen zur Unterscheidung von krankheitsrelevanten

und funktionell neutralen Varianten (nicht zuletzt durch sog. ‚maschinelles Lernen') immer aussagekräftiger werden, sind sie, wenn es um die Pathogenität neuer Sequenzvarianten und die Identifizierung neuer Krankheitsgene geht, kein gleichwertiger Ersatz für Patienten mit übereinstimmenden Geno- und Phänotypen.

Die gezielte Suche nach solchen ‚matching cases' ist somit nicht nur für die genetische Diagnostik, sondern auch für die Aufklärung der Funktion menschlicher Gene und damit für die Humangenomforschung von zentraler Bedeutung. Sie setzt jedoch einheitliche Kriterien und Prozeduren für die Erhebung und Dokumentation klinischer und genetischer Befunde und die Zusammenführung der Daten in einer zentralen Datenbank voraus. Wie andere europäische Genommedizin-Initiativen gezeigt haben, lassen sich diese Voraussetzungen am einfachsten im Rahmen (staatlich) koordinierter Programme erfüllen.

Die WES erfordert eine vorhergehende Anreicherung kodierender, in Proteine übersetzter Genomabschnitte. Diese führt zu einer ungleichmäßigen und nicht selten unvollständigen Repräsentation der untersuchten Gene, während die – kostspieligere, aber methodisch einfachere – WGS ohne einen solchen Anreicherungsschritt auskommt, den Zeitbedarf verkürzt und daher für die Suche nach klinisch und genetisch übereinstimmenden Fällen besser geeignet ist. Überdies ermöglicht die in der Diagnostik bereits verbreitete ‚short-read'-WGS eine Sequenzierung aller nicht repetitiven Abschnitte des menschlichen Genoms, während die WES auf ca. 2 % des Genoms beschränkt ist, welche für Proteine kodieren. Das derzeit meist genutzte short-read WGS-System des Marktführers Illumina ermöglicht die Sequenzierung von bis zu 150 Basenpaaren (bp) an beiden Enden von DNA-Fragmenten. Die anfallende Datenmenge ist jedoch bei der WGS etwa 20mal größer als bei der WES und stellt deshalb an das Datenmanagement (Speicherung, Bioinformatik) besondere Herausforderungen. Daher haben Genomics England und Genommedizin-Initiativen anderer Länder von Anfang an auf die WGS gesetzt, auch wenn bestimmte Limitierungen der erprobten short-read-WGS (z. B. bei der Erkennung expandierter Oligonukleotid-Repeats und der parentalen Zuordnung – ‚phasing' – von Varianten) inzwischen mithilfe neuer Algorithmen weitgehend gelöst werden konnten.

Allerdings scheitert die short-read-WGS an Genomabschnitten, die aus langen Repeat-Sequenzen bestehen. Weil für die Zuordnung (das Alignment) der bei der short-read-WGS erzeugten kurzen Sequenzfragmente ein Referenzgenom

als Matrize gebraucht wird, lassen sich mit dieser Methode die wenigen noch unerforschten Abschnitte des menschlichen Genoms (wie z. B. zentromernahe Bereiche) nicht sequenzieren, und auch hochkomplexe Umlagerungen kann man nicht zuverlässig charakterisieren. Da besonders Repeat-reiche Genomabschnitte jedoch wenige Gene enthalten und der Verlust einzelner Kopien repetierter Gene funktionell meist nicht relevant ist, fallen diese Einschränkungen für die genetische Diagnostik nach heutigem Stand kaum ins Gewicht. Somit bedeutet die geplante Einführung der (short-read)-WGS einen enormen Fortschritt, zumal sie im Prinzip eine Vielzahl anderer Methoden ersetzen und damit die genetische Diagnostik und die Suche nach bisher unbekannten genetischen Krankheitsursachen erheblich erleichtern kann.

Dennoch dürfte auch die in verschiedener Hinsicht noch leistungsstärkere ‚long-read'-WGS schon bald ihren Platz in der Krankenversorgung finden. Die beiden auf diesem Gebiet konkurrierenden Verfahren, die Nanoporen-Sequenzierung von Oxford Nanopore Technologies (Clarke et al. 2009) und die ‚Single Molecule Real Time'-(SMRT-) Sequenzierung von Pacific Biosciences (Eid et al. 2009) sind zwar technisch völlig verschieden, beide ermöglichen jedoch die Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms, einschließlich hochrepetitiver Abschnitte und von Bereichen, die vom bisherigen menschlichen Referenzgenom noch nicht abgedeckt werden. Mithilfe dieser Methoden konnte unlängst eine große Zahl kurzer bis mittellanger Insertionen und Deletionen im menschlichen Genom gefunden werden, deren Variabilität manche der bisher unbekannten Ursachen monogener Krankheiten erklären könnte (Mantere et al. 2019). Aufgrund ihrer im Vergleich zur Nanosequenzierung signifikant niedrigeren Fehlerrate dürfte die SMRT-Sequenzierung für diagnostische Anwendungen die erste Wahl sein, trotz ihrer höheren Kosten und der deutlich geringeren Länge erzeugter Sequenzfragmente.

Selbstverständlich kommt bei der Aufklärung der molekularen Ursache von SE auch der experimentellen Forschung eine wichtige Rolle zu, was tierexperimentelle Untersuchungen einschließt. So konnten erst auf diese Weise regulatorische Domänen als grundlegende Einheiten zur Steuerung der Genaktivität nachgewiesen und ihre Bedeutung für Entwicklungsstörungen aufgeklärt werden (Spielmann et al. 2018) ebenso wie die klinische Relevanz epigenetischer Veränderungen (Horsthemke & Buiting 2008). Auf diesem Gebiet sind daher zusätzliche Forschungsanstrengungen unter Einbeziehung des Transkriptoms und des Methyloms erforderlich. In der phänotypischen Diagnostik wird der

Einsatz maschinellen Lernens an Bedeutung gewinnen (Hsieh et al. 2019). Die Weiterentwicklung und Implementation dieser Verfahren zur computergestützten Erkennung genetischer Krankheitsbilder ist ohne maßgebliche Beteiligung der Hochschulmedizin und ohne internationale Kooperation kaum vorstellbar.

Neben der Diagnose gehörte auch die Behandlung aller genetisch bedingter Krankheiten zu den – damals völlig unrealistisch erscheinenden – Versprechungen der Befürworter des Humangenomprojekts. Zwar ist eine Heilung von früh, bereits während der ersten Schwangerschaftsmonate aufgetretenen Entwicklungsstörungen noch immer schwer vorstellbar, jedoch haben sich die Chancen für eine kausale Therapie vieler genetisch bedingter Krankheiten durch die Entwicklung der CRISPR-Cas9-Methode und deren Varianten grundlegend verbessert (Max Planck Gesellschaft 2019). Trotz erster gentherapeutischer Erfolge durch gezielte Veränderung somatischer Zellen ist auf diesem Gebiet noch viel Forschungsarbeit erforderlich. Die Identifikation der betreffenden Krankheitsgene ist jedoch eine Voraussetzung für alle therapeutischen Ansätze dieser Art.

Defizite

- **Die Bedeutung von SE für Krankenversorgung und Forschung wird in Deutschland unterschätzt.**
  Seit dem Start eines eigenen Genomprojekts im Jahre 2001 ist die staatliche Förderung der genommedizinischen Forschung in Deutschland primär auf häufige, komplexe Krankheiten und Tumorerkrankungen ausgerichtet, und daran hat sich bis in die jüngste Zeit wenig geändert (BMBF 2020), trotz lange vollzogener Neuausrichtung der Genomforschung in den meisten führenden Industrieländern und warnender Stellungnahmen von Fachverbänden, Wissenschaftsakademien und sogar der regierungsnahen Konrad-Adenauer-Stiftung (Arnold 2019; Gießelmann 2019; Ropers 2018). Während die Erforschung und Behandlung von Krebs dank kontinuierlicher Förderung und der Existenz international konkurrenzfähiger Großforschungseinrichtungen in Deutschland einen hohen Stellenwert hat, spielen SE weder in der Forschung noch in der Krankenversorgung eine ihrer Bedeutung entsprechende Rolle. Dies spiegelt sich u.a. in der vergleichsweise niedrigen Zahl monogener Krankheiten wider, an deren Aufklärung deutsche Wissenschaftler beteiligt waren (Schmidtke et al. 2007).

- **In der genetischen Krankenversorgung spielt die universitäre Medizin keine angemessene Rolle.**
  Aufgrund der in der Humangenetik besonders ausgeprägten Interdependenz von Forschung und Krankenversorgung überrascht es nicht, dass die genetische Krankenversorgung in den Niederlanden, Belgien, Großbritannien und Kanada, den laut obiger Analyse führenden Ländern, an universitären klinisch-genetischen Zentren angesiedelt ist. Im Vergleich dazu ist der Beitrag universitärer Zentren zur genetischen Krankenversorgung in Deutschland eher gering. Bei uns spielen auf diesem Gebiet niedergelassene Humangenetiker und große, kommerziell orientierte medizinische Versorgungszentren eine zentrale Rolle. Zur Verbesserung der Situation von Menschen mit SE wurde in Deutschland 2010 mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) gegründet. Dieses hat sich für eine Stärkung der genetischen Krankenversorgung an besonders qualifizierten universitären Zentren für SE eingesetzt (s.u.), jedoch auf diesem Gebiet noch keine Trendwende eingeleitet. So ist es in jüngerer Zeit verstärkt zur Übernahme humangenetischer Einzelpraxen durch große Diagnostikketten gekommen. Trotz vielstimmiger Kritik an dieser – nicht auf die Humangenetik beschränkten – Konzentration der Krankenversorgung auf wenige profitorientierte, nicht selten von ausländischen Kapitalgesellschaften beherrschte Unternehmen, welche den Freiraum für die Weiterentwicklung des Gesundheitssystems zunehmend einengt, haben sich zuständige Politiker von diesen Entwicklungen bisher weitgehend unbeeindruckt gezeigt oder haben den Handlungsbedarf nicht erkannt (Deutsches Ärzteblatt 2020a, 2020b).

- **Kommerzielle Interessen können die Verbesserung und Nachhaltigkeit der genetischen Krankenversorgung gefährden.**
  In Deutschland gilt für die Vergütung medizinischer Leistungen der Einheitliche Bewertungsmaßstab. Bei Verdacht auf eine seltene Erkrankung konnte bisher die Sequenzierung von bis zu 25 Kilobasen abgerechnet werden, was bei Beschränkung auf kodierende Sequenzen der Analyse von vier bis sieben Genen entspricht. Für umfangreichere Untersuchungen, die angesichts der genetischen Heterogenität von SE in der Mehrzahl aller Fälle angezeigt ist, musste ein ausführlicher Antrag gestellt werden, der jedoch sehr häufig abgelehnt wurde.

Zum Ausgleich sind während der vergangenen Jahre verschiedene, vom EBM-System unabhängige Modelle zur Finanzierung der WES an qualifizierten Zentren für SE entstanden, z. B. Sondervereinbarungen mit Universitätskrankenhäusern, Erstattung über die länderfinanzierte Hochschulambulanz und die befristete Finanzierung durch den Innovationsfonds des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen des von neun Zentren beantragten Translate-NAMSE (TNAMSE)-Projekts. Es handelt sich dabei um vier universitäre Standorte als sequenzierende und fünf weitere als nicht selbst sequenzierende Zentren für SE. Dieses erfolgreiche, aber inzwischen ausgelaufene Projekt soll jetzt durch den Abschluss entsprechender Selektivverträge mit den o.g. Leistungserbringern fortgeführt werden.

Parallel dazu ist jedoch seit Januar 2021 die Beschränkung der Sequenzierung auf 25kb im EBM entfallen, allerdings unter Beibehaltung des dafür erstattungsfähigen Höchstbetrages. Angesichts der inzwischen gesunkenen Kosten für die Sequenzierung könnten diese Änderungen *de facto* auf eine Freigabe der WES hinauslaufen. Aus guten Gründen hatten sich die Kostenträger jahrelang dagegen gewehrt, die WES im EBM-System zu verankern und damit ohne Qualitätskontrolle und Mengenbegrenzung zur Erstattung freizugeben.

Trotz der durch die finanziellen Rahmenbedingen begrenzten Attraktivität könnten diese Regelungen viele diagnostische Laboratorien veranlassen, ebenfalls die WES in ihren Leistungskatalog aufzunehmen. Die Einbeziehung vieler Laboratorien stünde einer Standardisierung der WES-gestützten Diagnostik im Wege, die wiederum für eine zentrale Erhebung dieser Daten eine unabdingbare Voraussetzung ist. Aufgrund fehlender Forschungskapazität kommerzieller Diagnostiklabore wäre schließlich ein Anstieg ungelöster Fälle zu erwarten, und jahrelange Bemühungen, die HDS-gestützte genetische Diagnostik wie in England, den Niederlanden, Skandinavien und Frankreich in vernetzten akademischen Kompetenzzentren für seltene Krankheiten anzusiedeln, würden dadurch konterkariert – mit negativen Auswirkungen auf die Versorgung von Menschen mit SE und die Forschung auf diesem Gebiet. Zudem sind WES-Daten bereits methodenbedingt für die Sammlung in zentralen Datenbanken wenig geeignet, und mit guten Gründen zielt genomDE, wie sämtliche bereits existierenden Genommedizin-Initiativen anderer Länder, auf die Einführung der WGS-gestützten Krankenversorgung und Krankheitsforschung an ausgewiesenen genommedizinischen Kompetenzzentren.

- **Voraussetzungen für die Einführung der WGS-gestützten Krankenversorgung**
  Die Kosten der DNA-Sequenzierung dürften in Zukunft weiter sinken, und mittelfristig dürfte das auch für die Kosten der Prozessierung und Analyse von WGS-Daten zutreffen, auf die zur Zeit noch ein signifikanter Teil der Gesamtkosten für die WGS-gestützte Diagnostik entfällt. Nationale Genommedizin-Programme profitieren davon bereits heute in besonderer Weise, wie einschlägige Erfahrungen der betreffenden Länder belegen, mit erheblichen Einsparungen für die WGS-gestützte Krankenversorgung als Folge. Abgesehen von einer Konzentration der WGS an wenigen Standorten ist die Schaffung der digitalen und Bioinformatik-Infrastruktur eine der größten Herausforderungen für die genomDE-Initiative. Diese erfordert neben der Einrichtung einer (ggf. virtuellen) zentralen Datenbank eine apparative und personelle Verstärkung der IT-Infrastruktur an genommedizinischen Zentren, als Voraussetzung für die standardisierte Analyse und den Abgleich von Sequenzdaten und klinischen Befunden unter Wahrung des Datenschutzes.

Bisher gibt es in Deutschland keine Institution für die strukturierte Verwaltung von WGS-Daten. Mit dem Europäischen Genom-Phenom-Archiv (EGA) besteht dafür bereits ein europäisches Netzwerk. Jetzt soll in Deutschland mit Unterstützung der DFG das Humangenom-Phenomarchiv (GHGA) aufgebaut werden, das eng mit dem EGA kooperieren wird. Es dient der Archivierung und erleichterten Analyse geschützter menschlicher Forschungsdaten, die insbesondere bei der Diagnostik der Seltenen Erkrankungen und in der Onkologie anfallen, also im Rahmen von genomDE (https://ghga.dkfz.de/).

Im August 2019 erfolgte die Ankündigung der genomDE-Initiative durch das BMG und zwei Monate später die Beauftragung eines Konsortiums zur Inventarisierung und Analyse nationaler und internationaler Genommedizin-Programme als Vorlage für die Ausgestaltung von genomDE. Das Ergebnis ging dem BMG Ende November 2019 zu, einschließlich vorläufiger Kostenschätzungen. Aufgrund begrenzter eigener Mittel entschied sich das BMG, zusätzliche EU-Mittel zur Konkretisierung von genomDE einzuwerben. Die EU integrierte genomDE daraufhin in das Beyond-1-Million-Genomes-Projekt (B1MG), das der Verbesserung der Krankenversorgung auf der Basis genomischer Daten dienen soll. Die Hauptaufgabe des B1MG-Projekts (https://b1mg-project.eu/) ist die Koordination und Unterstützung der 1+ Million Genomes Initiative (1+MG),

welcher Deutschland im Frühjahr 2020 beigetreten ist. B1MG soll außerdem die Möglichkeit zum Austausch von Genomdaten nach dem Auslaufen der 1+MG-Initiative im Jahre 2022 sicherstellen. Aufgrund dieser Entwicklungen erfolgte die öffentliche Vorstellung von genomDE erst am 30. November 2020. Details zur Ausrichtung und Struktur dieses Vorhabens sind noch nicht bekannt, aber nach jüngsten Signalen ist mit ersten praktischen Maßnahmen zu seiner Umsetzung im späten Frühjahr 2021 zu rechnen.

Lösungsvorschläge

Für die diagnostische Aufklärung Seltener Erkrankungen (SE) ist die WGS allen anderen Verfahren wie der Paneldiagnostik oder der WES überlegen. Die Entscheidung Englands, die WGS in die Regelversorgung einzuführen, zwingt auch Deutschland, diesen Weg zu gehen, um nicht von den durch die WGS erhobenen Daten anderer Länder abhängig zu werden (Petrone 2021). Wie das englische Beispiel zeigt (National Health Service 2020), wird diese Entwicklung andere etablierte diagnostische Methoden jedoch nicht überflüssig machen. Für viele der aufgeklärten, häufigeren monogenen Krankheiten kann man bereits durch klinische Untersuchungen zutreffende Verdachtsdiagnosen stellen, die anschließend nur durch einfache genspezifische Tests verifiziert werden müssen. Befürchtungen, die Einführung der WGS im Rahmen eines nationalen Genommedizinprogramms und der Ausbau vorhandener Zentren für seltene Krankheiten zu Zentren für Genommedizin könnten für niedergelassene Humangenetiker und gewinnorientiert arbeitende private Labore zu einer Bedrohung werden, sind daher unbegründet. Allerdings dürfte bei Patienten mit extrem heterogenen Krankheiten (wie z. B. den bei Kindern häufigen psychomotorischen Entwicklungsstörungen) eine früh durchgeführte WGS das Mittel der Wahl sein, um eine lange und kostspielige diagnostische Odyssee zu vermeiden. Dafür sollen im Rahmen der genomDE-Initiative die infrastrukturellen und organisatorischen Voraussetzungen geschaffen werden.

Für das BMG war die Etablierung einer Nationalen Genomdatenbank von Anfang an ein vorrangiges Ziel von genomDE. Nach Ansicht von Experten muss diese Datenbank nicht zwingend an einem einzigen Ort untergebracht werden; eine Zusammenführung und Analyse pseudonymisierter WGS-Daten ist auch innerhalb einer virtuellen zentralen Datenbank mit mehreren, elektronisch eng verknüpften Standorten möglich – idealerweise dort, wo die Sequenzdaten

generiert werden. Auch für die Durchführung der WGS ist eine Zentralisierung grundsätzlich sinnvoll, jedoch könnte sie ebenfalls an einem virtuellen WGS-Zentrum mit wenigen Standorten erfolgen. Für den erforderlichen Ausbau der Dateninfrastruktur hat das BMG bereits 11 Mio. € reserviert, wie Minister Jens Spahn während der Vorstellung von genomDE ausführte, der überdies weitere Investitionen in die Strukturen der Versorgung in Aussicht stellte.
Als Standorte des WGS-Zentrums bieten sich universitäre Zentren an, die aufgrund früherer Förderungsmaßnahmen bereits jetzt über die dafür erforderliche apparative und personelle Infrastruktur verfügen, vorausgesetzt, dass frühere Zuwendungsgeber (wie z. B. die DFG) ihrer diagnostischen Nutzung im Rahmen von genomDE zustimmen.

Das hier vorgeschlagene Konzept, welches weitgehend auf einer vom BMG in Auftrag gegebenen Recherche beruht (BMG 2020b), schließt zudem eine angemessene Zahl akademischer genommedizinischer Kompetenz-Zentren ein. Diesen obliegt neben der klinischen Untersuchung und der Indikationsstellung für die WGS der diagnostische Abgleich genetischer Daten mit dem Phänotyp. Zudem sollten sie in der Lage sein, mit den Versorgern in der Breite leistungsfähige Netzwerkstrukturen auszubilden, um einen effizienten Wissens- und Innovationstransfer zu gewährleisten, die Kooperation zwischen Universitätsmedizin und niedergelassenen Fachärzten zu verstärken und die genetische Versorgung in der Fläche zu verbessern. Diese Voraussetzungen erfüllen bis heute erst ganz wenige Zentren für Seltene Erkrankungen, und am ehesten kommen dafür die bis vor kurzem vom Innovationsfonds unterstützten TNAMSE-Zentren infrage, die wesentlich zur Verbesserung der klinischen Diagnostik von SE beigetragen haben.

Nach einer Anschubfinanzierung dieser Zentren durch genomDE könnte sich der schrittweise Ausbau weiterer Zentren am Bedarf orientieren, nach englischem Vorbild am besten unter fachlicher Begleitung durch bereits etablierte genommedizinische Kompetenz-Zentren. Dieser Ausbau lässt sich wahrscheinlich primär über die Krankenversorgung finanzieren, sofern es gelingt, das nach englischen Untersuchungen (Wilkins et al. 2018) große Einsparpotential einer nationalen Initiative zur Einführung der WGS in die genetische Diagnostik zu nutzen.

Eine weitere Nutznießerin dieses Vorhabens wird die deutsche Genomforschung sein, deren Belange vom BMBF vertreten werden. Die Identifizierung von krankheitsauslösenden Genomveränderungen ist ein Königsweg zum Verständnis der

Funktion menschlicher Gene und des gesamten menschlichen Genoms sowie eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung wirksamer Therapien. Auf diesem zukunftsträchtigen Sektor kann sich Deutschland keinen Rückstand erlauben. Viele Jahre lang hat das BMBF mit erheblichen Mitteln Untersuchungen zur Genetik komplexer Krankheiten gefördert. Angesichts der Vielzahl noch unbekannter Gendefekte bietet sich jetzt eine Ressortgrenzen überschreitende Förderung der Erforschung von SE an, die zudem eine sichtbare Rolle in der Hightech 2025-Strategie verdient.

Schlussbemerkungen

Das BMG beabsichtigt, die im Rahmen des genomDE-Projekts erhobenen Daten mit anderen Ländern zu teilen, wie mehrfach betont und durch den Beitritt Deutschlands zur europäischen 1+ Million Genomes-Initiative bekräftigt. Da Deutschland bei der Erhebung von WGS-Daten zu den Nachzüglern gehört, wird es sich bezüglich der relevanten methodischen Standards und der Datenformate an den auf diesem Gebiet führenden Initiativen wie Genomics England orientieren müssen, was die Arbeit der betreffenden Arbeitsgruppen von genomDE erleichtern dürfte. Die Einrichtung einer (ggf. virtuellen) zentralen Datenbank und die empfohlene Konzentration der WGS an ganz wenigen vernetzten Standorten dieser nationalen Genommedizin-Initiative ist eine wesentliche Voraussetzung für die erforderliche Vereinheitlichung der Arbeitsabläufe in diesen Bereichen.

Ebenso kommt der Vereinheitlichung der Phänotypisierung im Einklang mit international akzeptierten Standards eine Schlüsselrolle zu. Nur so kann das BMG im Rahmen internationaler Kooperation eine nachhaltige Verbesserung der Versorgung von Patienten mit SE erreichen. In diesem Zusammenhang spielt auch die genetische Beratung eine wichtige Rolle. Diese Aufgabe fällt gemäß Gendiagnostikgesetz in die Zuständigkeit der hierfür qualifizierten Fachärzte. Allerdings besteht bereits heute daran ein erheblicher Mangel, der bei der Planung von genomDE zu berücksichtigen ist.

Mit der Einführung der WGS in die Krankenversorgung hat in England und anderen europäischen Ländern die Zukunft der Genommedizin bereits begonnen. GenomDE wird daran gemessen werden, ob und wie rasch es uns gelingen wird, den Rückstand gegenüber diesen Ländern aufzuholen, im Interesse der von SE Betroffenen und der Genomforschung in Deutschland.

Danksagung

Wir danken Jan Korbel (EMBL Heidelberg), Michael Krawczak (Universität Kiel), Olaf Rieß (Universitätsklinikum Tübingen) und besonders Annette Grüters-Kieslich (Eva Louise und Horst Köhler-Stiftung, Bonn/Berlin) für ihre konstruktiven Anmerkungen, Gerhard Schillinger (AOK Bundesvorstand, Berlin) und Thomas Wienker (MPIMG, Berlin) für die Überprüfung und Ergänzung relevanter Abschnitte dieses Artikels.

LITERATUR

Arnold, Norbert (2019): Medizinische Genomsequenzierung. Berlin: Konrad-Adenauer-Stiftung, https://www.kas.de/de/einzeltitel/-/content/genomsequenzierung, besucht am 5.2.2021.

BMBF (2020): „Hightech-Strategie 2025: Gesundheit und Pflege". Bundesministerium für Bildung und Forschung. https://www.hightech-strategie.de/de/gesundheit-und-pflege-1719.php, besucht am 5.2.2021.

BMG (2020a): „Die deutsche Genom-Initiative – genomDE: Highlights der Konferenz ". Bundesministerium für Gesundheit. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/genomDE/Dokumente/genomDE_Conference_Highlights.pptx, besucht am 5.2.2021.

BMG (2020b): „Konferenz am 30.11.2020: genomDE - Nationale und europäische Genominitiativen". Bundesministerium für Gesundheit. https://www.eu2020.de/eu2020-de/veranstaltungen/-/2343350, besucht am 5.2.2021.

BMG (2020c): Kurzbericht zum BMG-geförderten Forschungsvorhabens. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit, https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/genomDE_Kurzbericht_06.12.19_v02_barr.pdf, besucht am 5.2.2021.

Bolz, Hanno J./Hoischen, Alexander (2019): „NGS: Gestern, heute und morgen". In: Medizinische Genetik 31(2), S. 185–190.

Clarke, James/Wu, Hai-Chen/Jayasinghe, Lakmal et al. (2009): „Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing". In: Nature Nanotechnology 4(4), S. 265–270.

Deutsches Ärzteblatt (2020a): „Gesundheitsexperten stehen Fremdinvestoren überwiegend kritisch gegenüber". Deutsches Ärzteblatt International. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/110813/Gesundheitsexperten%20stehen%20Fremdinvestoren%20ueberwiegend%20kritisch%20gegenueber., besucht am 5.2.2021.

Deutsches Ärzteblatt (2020b): „Reinhardt: Spahn bei Kommerzialisierung ‚zu gelassen'". Deutsches Ärzteblatt International. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/115136/Reinhardt-Spahn-bei-Kommerzialisierung-zu-gelassen, besucht am 5.2.2021.

Eid, J./Fehr, A./Gray, J. et al. (2009): „Real-Time DNA Sequencing from Single Polymerase Molecules". In: Science 323(5910), S. 133–138.

Gießelmann, Kathrin (2019): „Genomsequenzierung: Deutschland steht im Abseits". In: Deutsches Ärzteblatt International 116(25), S. A-1215 / B-1004 / C-1992.

HM Government (2020): Genome UK - The future of healthcare. London: Crown copyright, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/920378/Genome_UK_-_the_future_of_healthcare.pdf, besucht am 5.2.2021.

Holtgrewe, Manuel/Stolpe, Oliver/Nieminen, Mikko et al. (2020): „VarFish: comprehensive DNA variant analysis for diagnostics and research". In: Nucleic Acids Research 48(W1), S. W162–W169.

Horsthemke, Bernhard/Buiting, Karin (2008): „Chapter 8 Genomic Imprinting and Imprinting Defects in Humans". 61, S. 225–246.

Hsieh, Tzung-Chien/Mensah, Martin A./Pantel, Jean T. et al. (2019): „PEDIA: prioritization of exome data by image analysis". In: Genetics in Medicine 21(12), S. 2807–2814.

Mantere, Tuomo/Kersten, Simone/Hoischen, Alexander (2019): „Long-Read Sequencing Emerging in Medical Genetics". In: Frontiers in Genetics 10.

Max Planck Gesellschaft (2019): Stellungnahme zu den wissenschaftlichen und translationalen Auswirkungen der Genom-Editierung und daraus resultierenden ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Fragen. Positionspapier. https://www.mpg.de/13501764/positionspapier-genom-editierung-mpg-de.pdf, besucht am 8.7.2021.

National Health Service (2020): „National Genomic Test Directory". National Health Service England. https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/, besucht am 20.12.2020.

Petrone, Justin (2021): „Genomics England Preps for NHS Genomic Medicines Service Launch With New Focus". GenomeWeb. https://www.genomeweb.com/sequencing/genomics-england-preps-nhs-genomic-medicines-service-launch-new-focus-tools#.YB0TXkF7mSo, besucht am 20.12.2020.

Propping, Peter/Bartram, Claus R./Brandis, Matthias et al. (2010): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention. Halle an der Saale: Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, https://www.leopoldina.org/uploads/

tx_leopublication/201011_natEmpf_praedikative-DE.pdf, besucht am 10.11.2010.

Pui, Ching-Hon/Nichols, Kim E./Yang, Jun J. (2018): „Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia". In: Nature Reviews Clinical Oncology 16(4), S. 227–240.

Ropers, Hans-Hilger (2018): Medizinische Genomsequenzierung: Warum Deutschland nicht länger abseits stehen darf. Berlin: Konrad-Adenauer-Stiftung, https://www.kas.de/documents/252038/3346186/Analysen+&+Argumente+324+-+Medizinische+Genomsequenzierung.pdf/b24bfa86-b10a-04d5-2870-843e3f219d79?version=1.1, besucht am 11.11.2020.

Schmidtke, Jörg/Müller-Röber, Bernd/van den Daele, Wolfgang et al. (2007): Forschungsbericht der Interdisziplinären Arbeitsgruppe der BBAW: Gendiagnostik in Deutschland. Berlin: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, https://www.gentechnologiebericht.de/publikationen/gendiagnostik-in-deutschland-2007/, besucht am 5.2.2021.

Schuurs-Hoeijmakers, Janneke H M./Oh, Edwin C/Vissers, Lisenka E L. M. et al. (2012): „Recurrent De Novo Mutations in PACS1 Cause Defective Cranial-Neural-Crest Migration and Define a Recognizable Intellectual-Disability Syndrome". In: The American Journal of Human Genetics 91(6), S. 1122–1127.

Spielmann, Malte/Lupiáñez, Darío G./Mundlos, Stefan (2018): „Structural variation in the 3D genome". In: Nature Reviews Genetics 19(7), S. 453–467.

The Monarch Initiative (2020): „Monarch Data Archive". https://archive.monarchinitiative.org/, besucht am 20.12.2020.

Wilkins, Julia/O'Connell, Matthew/Slater, Ruth (2018): A preliminary assessment of the potential impact of rare diseases on the NHS. Mendelian. Report on Initial Findings. November 2018. Imperial College Health Partners, https://imperialcollegehealthpartners.com/wp-content/uploads/2019/05/ICHP-RD-Report-Nov-2018-APPROVED-002.pdf, besucht am 10.2.2021.

Andreas Diefenbach

GESUNDHEIT NEU DENKEN: PERSPEKTIVEN FÜR DIE ZUKUNFT DER MEDIZIN

Einleitung

Der Begriff „Gesundheit" hat seit einer ersten Befassung durch die Hippokratische Schule wechselnde Definitionen erfahren (Conti 2018). Der Philosoph Ernst Bloch betonte, dass der Begriff Gesundheit durch die Gesellschaft geformt wird und dadurch keine zeitlose Definition erfahren kann:

„Gesundheit ist […] überwiegend ein gesellschaftlicher Begriff. Gesundheit wieder herzustellen heißt in Wahrheit: Den Kranken zu einer Art von Gesundheit zu bringen, die in der jeweiligen Gesellschaft die jeweils anerkannte ist, ja in der Gesellschaft selbst erst gebildet wird" (Bloch 1955, S. 26).

Die heutige WHO-Definition von Gesundheit als „ein Zustand vollständigen körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit oder Gebrechen" ist eine zutreffende funktionelle Definition, vor allem durch Betonung des Aspekts, dass Gesundheit mehr als bloß die Abwesenheit von Krankheit ist. Die Dimension der molekularen und mechanistischen Grundlagen des Zustands Gesundheit wird allerdings nicht erfasst. Ich postuliere hier, dass Gesundheit auf aktiven, molekular definierten bzw. definierbaren Signalnetzwerken beruht, die für die Prävention und Interzeption (d. i. das Abfangen im Frühststadium) von Krankheit nutzbar gemacht werden können. Ich plädiere für eine intensive molekulare und mechanistische Aufklärung dieser Gesundheits-wahrenden Mechanismen und für die Exploration dieser Mechanismen, die ein hohes Potential zur molekularen Prävention von Erkrankungen bergen.

Unser heutiges Konzept von Medizin mit ihrem oft als antagonistisch verstandenen Verhältnis von Gesundheit und Krankheit ist in großen Teilen durch Rudolf Virchows Zellularpathologie aus der Mitte des 19. Jahrhunderts geprägt, die feststellte, dass der Ursprung von Krankheiten auf Entgleisungen der normalen Funktionen der Zelle basiert (Virchow 1858). Dies wirkte als Aufruf an

die Wissenschaft, sich den zellulären und molekularen Signalnetzwerken zu widmen, die Krankheiten verursachen (im Weiteren als Krankheits-fördernde Signalnetzwerke bezeichnet). Unser molekulares Verständnis der Pathophysiologie von Krankheiten ist daher immens und hat in den vergangenen 150 Jahren unser medizinisches Wissen dominiert. Folgerichtig benutzt die Medizin als therapeutischen Zugang seitdem mit großem Erfolg die Unterbrechung Krankheits-fördernder Signalnetzwerke.

Dieser Konzeption von Medizin ist ein erstaunliches Paradox inhärent: Unser bisheriges Verständnis der mechanistischen und molekularen Grundlagen von Gesundheit basiert fast ausschließlich auf der Erforschung von Krankheiten (Ayres 2020). Die molekularen Grundlagen des Zustands Gesundheit selbst bleiben hingegen nur ungenügend verstanden. Gesundheit wird daher mechanistisch gesprochen immer noch weitestgehend als „Default" betrachtet, passiv definiert (= Abwesenheit von Krankheit) oder auf Metaphorik (= Wohlbefinden) reduziert. Dieses Paradox macht deutlich, dass eine grundlegende Befassung mit den molekularen Grundlagen des Zustandes Gesundheit eine der Schlüsselherausforderungen der nächsten Dekaden darstellt.

Dies ist umso relevanter, da wir uns inmitten eines immensen gesellschaftlichen und ökologischen Wandels befinden. Die ersten Jahrgänge der Baby Boomer gehen in den Ruhestand. Eine zunehmend älter werdende Population, veränderte Lebensgewohnheiten (z. B. reduzierte körperliche Aktivität) und sich verändernde Umwelt- und Ernährungsbedingungen werden weiter zu einer raschen Zunahme an chronischen Erkrankungen führen (d. s. metabolische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, degenerative Erkrankungen, Tumorerkrankungen). Gleichzeitig ist es das Versprechen der modernen Medizin, die Zeitspanne gesunden Lebens zu verlängern und den Zustand Gesundheit wiederherzustellen, was eine grundlegende Befassung mit den molekularen Programmen erfordert, die Gesundheit bedingen (Ayres 2020). Vor dem Hintergrund des oben angesprochenen demografischen Wandels, der ja für die Medizin mit enormen ökonomischen Anforderungen einhergeht, sind neue Konzepte für unseren Umgang mit Gesundheit vonnöten. Ein molekulares Verständnis des Zustands Gesundheit würde erlauben, neuartige Strategien zur Gesunderhaltung (molekulare Prävention) und zum frühzeitigen Abfangen (Interzeption) von Krankheiten zu entwickeln. Eine solche molekulare Vermessung des Zustands Gesundheit ist hochrelevant für eine Medizin der post-industriellen Gesellschaft.

Hallmarks of Health: Gesundheit-wahrende Signalnetzwerke

Diese Erwägungen werden durch einen sich derzeit vollziehenden profunden Paradigmenwechsel in der biomedizinischen Forschung begleitet, die sich vermehrt mit der Frage nach den molekularen Fundamenten gesunden Lebens befassen. Es wird zunehmend deutlicher, dass Gesundheit ein aktiver Prozess ist, der auf definierbaren molekularen Mechanismen beruht (sog. *Hallmarks of Health*- Mechanismen) (Ayres 2020; Branzk et al. 2018; Diefenbach et al. 2020; López-Otín & Kroemer 2021). Solche Signalwege sind prinzipiell für neue Konzepte von Therapie und Prävention zugänglich, bleiben derzeit aber ungenutzt. *Hallmarks of Health* Mechanismen erfüllen drei Kriterien:

1. Sie sind mit dem Zustand Gesundheit assoziiert;
2. experimenteller oder klinischer Ausfall des Mechanismus führt zum Verlust von Gesundheit oder zur Schwächung des Zustands Gesundheit;
3. experimentelle oder klinische Stärkung des Mechanismus hat einen gesundheitswahrenden oder evtl. gar präventiven Effekt.

Ich werde im Folgenden zwei Paradigmen für gesundheitwahrende Prozesse in den Fokus nehmen, von denen heute schon ersichtlich ist, dass sie einen hohen klinischen Stellenwert haben. Danach werden wir uns mit der Frage beschäftigen, wie ein Verständnis dieser Mechanismen die klinische Medizin von Morgen beeinflussen und neue therapeutische und präventive Strategien herbeiführen könnte.

Homöostatische Resilienz als Resultat erfolgreicher Adaptation an die Umwelt

Der Zustand Gesundheit wird erst durch kontinuierliche, komplexe Anpassungsprozesse (Adaptation) an Bestandteile unserer Umwelt ermöglicht und bewahrt. Adaptation als Prozess wird an den Grenzflächen zur Umwelt (Epithelien von Darm, Haut, Atemwegen und Lunge) initiiert und führt – wenn erfolgreich – zur verbesserten Anpassung von Lebewesen an ihre Umwelt. Dadurch erlangen diese verbesserte Widerstandsfähigkeit (Resilienz) gegenüber der Umwelt, durch die sie externen Störungen besser widerstehen – bei gleichzeitiger Erhaltung der Funktionalität aller Organsysteme und letztendlich gesteigerter (reproduktiver) Fitness. Die molekulare Aufklärung dieser adaptiven Netzwerke birgt das

Potential, gesundheitswahrende Signalpfade zu identifizieren und sie für die Prävention von Krankheiten nutzbar zu machen.

Immer deutlicher wird, dass das Immunsystem einen essentiellen Beitrag zum balancierten Erhalt des Zustands Gesundheit leistet (sog. Homöostase). Beispielsweise ist die kontinuierliche Auseinandersetzung des Immunsystems mit den natürlich unsere Körperoberflächen besiedelnden Mikroben (dem sog. Mikrobiom) ganz wesentlich für die Funktionalität und den Erhalt von Organen und des Immunsystems (Hooper & Macpherson 2010). Pathologische Verschiebungen in diesem Mikrobiom-Immunsystem-Modul führen zu chronischer Entzündung, Allergien, vermehrtem Auftreten von Krebs, aber auch zu neuroimmunologischen und neuropsychiatrischen Syndromen; selbst die Entstehung von Demenz-Erkrankungen wird in diesem Zusammenhang diskutiert. Eine grundlegende Befassung mit solchen molekularen Mechanismen der Adaptation an die Umwelt birgt das Potential, weitere gesundheitswahrende Signalpfade zu entdecken und diese für eine molekular ausgerichtete Prävention von Krankheiten nutzbar zu machen.

Zwei Beispiele sollen diesen Punkt illustrieren: Eine zentrale Schaltstelle für die Entstehung von Entzündung und das Überleben von Zellen ist der Transkriptionsfaktor NF-κB (Nukleärer Faktor κ B). NF-κB ist ein hoch-konservierter Transkriptionsfaktor mit Orthologen bis hin zu invertebraten Lebewesen (Würmer, Insekten etc.) und Nesseltieren (Seeanemonen, Korallen etc.). NF-κB ist an der zellulären Antwort auf externe Stimuli beteiligt, wie z. B. gegenüber UV-Strahlung, aber auch gegenüber Bakterien und Viren. Bindung von Bestandteilen von Mikroorganismen an Muster-Erkennungsrezeptoren (Toll-ähnliche Rezeptoren etc.) führt zur Aktivierung von NF-κB in Immunzellen (vor allem in Zellen der myeloischen Reihe) und zur koordinierten Aktivierung eines inflammatorischen Programms, das die Eliminierung des Erregers durch antimikrobielle Funktionen des Immunsystems zum Ziel hat. Nun sind solche Muster-Erkennungsrezeptoren aber auch auf Epithelzellen des Darms exprimiert und die ständige Interaktion mit Komponenten des ortsständigen Mikrobioms führt zu einer kontinuierlichen Aktivierung des NF-κB Signalleitungs-Moduls. Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine gezielte Ausschaltung von NF-κB in Epithelzellen zum kompletten Zusammenbruch der Darmbarriere und letaler Entzündung führt (Nenci et al. 2007; Zaph et al. 2007). Mechanistisch wird die Aktivierung von NF-κB nach Triggerung von Muster-Erkennungsrezeptoren durch Komponenten des Mikrobioms demnach für das Überleben von Epithelzellen und

damit für die Integrität der Darmbarriere benötigt. Diese Daten haben einen wichtigen *Hallmark of Health*-Mechanismus identifiziert, bei dem die Signale des Mikrobioms ein molekulares Programm in Epithelzellen anleiten, das einen funktionell angepassten Zustand ermöglicht und damit eine bessere Adaptation an die Umwelt und eine Sicherung der Funktionsfähigkeit des Organs Darm.

Ein anderes Bespiel ist ein kürzlich beschriebener Signalpfad, der Säugetiere vor genotoxischen Substanzen aus der Umwelt schützt. Wir sind stetig Umwelteinflüssen ausgesetzt, die das Potential haben, unsere Erbsubstanz zu schädigen und Mutationen auszulösen (Hanahan & Weinberg 2011). Die von solchen Genotoxinen der Umwelt induzierten Mutationen können die Entwicklung von Tumoren initiieren, vor allem, wenn sie in Stammzellen oder langlebigen Vorläuferzellen entstehen (Blokzijl et al. 2016). Beispiele sind UV-Strahlen des Sonnenlichts, bestimmte Nahrungsbestandteile, bakterielle Metabolite, aber auch Umweltgifte. Jede lebende Zelle verfügt über eine evolutionär konservierte Antwort gegen solche Schädigungen der DNA, die DNA-Damage-Response (DDR). Glucosinolate – auch Senfölglykoside genannt –, sind sekundäre Pflanzenstoffe, die vor allem in der Familie der Kreuzblütler (Brassicales) vorkommen und deren Vertretern (z. B. Rettich, Meerrettich, Kresse und Kohl) ihren leicht scharfen und bitteren Geschmack geben. Einige Vertreter dieser Gruppe haben genotoxische Eigenschaften und ihre Aufnahme mit der Nahrung löst eine DDR in Epithelzellen und epithelialen Stammzellen des Darms aus (Schumacher et al. 2013). Interessanterweise führt die Aufnahme von Glucosinolaten aber auch zu einer verstärkten Ausschüttung des Zytokins Interleukin-22 (IL-22) durch Lymphozyten des Darm-Immunsystem (Gronke et al. 2019). Mechanistisch werden Glucosinolate von einem Rezeptor erkannt, dem sog. Aryl-Hydrocarbonrezeptor, der die gesteigerte Produktion von IL-22 auslöst (Kiss et al. 2011). IL-22 ist ein ungewöhnliches „Interleukin", da sein Rezeptor selektiv von nicht-hämatopoietischen Zellen, vor allem Epithelzellen, Endothelzellen und Stromazellen exprimiert wird. Genetische Studien haben gezeigt, dass die DDR in Antwort auf verschiedenste Typen von genotoxischem Stress in Abwesenheit von IL-22 wesentlich weniger effizient ist und es zu einer vermehrten Akkumulation von Krebs-induzierenden Mutationen in epithelialen Stammzellen kommt (Gronke et al. 2019). Diese Studien identifizierten einen Regelkreis, bei dem die Aufnahme von genotoxischen Substanzen mit der Nahrung vom Immunsystem wahrgenommen wird und in Reaktion darauf ein Signal zur Verstärkung der DDR in epithelialen Stammzellen induziert wird.

Es wird zunehmend sichtbar, dass sich durch die Millionen von Jahren der Koevolution einer Spezies mit ihrer Umgebung Signalnetzwerke herausgebildet haben, die es dem Organismus erlauben, mit toxischen Komponenten der Umwelt zurecht zu kommen und diese gar als Nahrungsstoffe aufzunehmen. Die dargestellten Beispiele verdeutlichen, dass bei solchen *Hallmark of Health*-Mechanismen Signale aus der Umwelt wahrgenommen werden, durch Zellen des Wirtes integriert werden, und ein transkriptionelles Programm generiert wird, das eine bessere Adaptation an den ursprüngliche „Reiz" ermöglicht und somit einen Zustand homöostatischer Resilienz konstituiert.

Krankheitstoleranz: Natürliche Resilienz gegenüber Infektionen

Der Verlauf von Infektionen wird von zwei Mechanismen determiniert: Resistenz und Toleranz (Ayres & Schneider 2012; Medzhitov et al. 2012). Unter Resistenz verstehen wir die Kraft des Immunsystems bzw. anderer Komponenten des Organismus, sich gegen einen Erreger zur Wehr zu setzen, indem dessen Vermehrung vermindert wird mit dem Ziel, den Erreger zu eliminieren. Krankheitstoleranz misst Gesundheit oder Fitness des Wirts in Abhängigkeit von der Zahl der den Körper infizierenden Mikroben. Wenn man Gesundheit als Funktion einer steigenden Pathogenzahl aufträgt, dann beschreibt die Neigung des resultierenden Graphen das Ausmaß von Toleranz. Mechanistisch betrachtet liegen Krankheitstoleranz molekulare Prozesse zugrunde, die den Impact eines Erregers oder allgemeiner gefasst eines auf den Organismus einwirkenden „Stressors" auf den Gesamtorganismus reduzieren mit dem Ziel, die physiologische Funktion betroffener Organe und die (reproduktive) Fitness des Organismus zu erhalten. Das Ausmaß von Toleranz gegenüber einem definierten Stressor wird einerseits vom Genotyp geprägt, kann aber auch bei identischen Genotypen von der Umwelt beeinflusst werden (Reaktionsnorm). Es ist also gut möglich, dass neben der genotypischen Varianz auf Populationsebene auch unterschiedliche Adaptation an die Umwelt die Beziehung Fitness - Stressor beeinflussen.

Krankheitstoleranz wurde vor allem von evolutionären Ökologen studiert und die unterliegenden molekularen Mechanismen sind im Vergleich zu Prozessen der Resistenz nur sehr unzureichend verstanden. Ich werde hier an zwei Beispielen Konzepte für Mechanismen der Krankheitstoleranz illustrieren, die wichtige Hinweise auf die molekularen Fundamente gesundheitswahrender Signalmodule geben.

Lethal dose (LD)50 beschreibt die Dosis eines Pathogens oder eines Toxins, bei der 50% einer genetisch identischen Gruppe von Tieren an einer Infektion versterben, während die anderen 50 % gesund bleiben oder die Infektion bzw. Intoxikation überstehen (Sanchez et al. 2018). In Infektionsexperimenten mit einem Maus-Pathogen (*Citrobacter rodentium*) konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Gruppen nicht in den Mechanismen der Resistenz gegenüber dem Pathogen unterscheiden. Sowohl die Gruppe mit einem letalen Verlauf als auch die überlebenden Tiere zeigen nach Infektion die gleiche Pathogenlast in inneren Organen – was prinzipielle Unterschiede in der Ausprägung von Krankheitstoleranz nahelegt. Genom-weite Analysen des Lebergewebes der beiden Phänotypen (tolerant vs. suszeptibel) zeigten, dass die Gruppe der überlebenden Mäuse eine starke Aktivierung von Genen aufwies, die den Eisen-Metabolismus regulieren. Interessanterweise konnte mit der Nahrung verabreichtes Eisen die Krankheitstoleranz erhöhen und führte dazu, dass alle Tiere die Gabe einer LD50 Dosis überlebten. Auf mechanistischer Ebene führte die Gabe von diätetischem Eisen zu Insulinresistenz und erhöhte damit die Verfügbarkeit von Glukose für den Pathogen im Darm. Erhöhte Verfügbarkeit von Glukose wiederum verminderte die Virulenz des Erregers und führte zum asymptomatischen Tolerieren des Pathogens. Diese Daten zeigen, dass ein molekularer Mechanismus der Krankheitstoleranz die Veränderung von Erreger-Virulenz durch metabolische Modulation ist.

Akute Infektionen haben Fitness-Kosten, beispielsweise das sog. Krankheitsverhalten (sickness behaviour), das sich in Anorexie, Lethargie und sozialem Rückzug ausdrückt. Eine Unterbrechung der Anorexiereaktion durch Supplementierung von Glukose in der Nahrung schützte im Tiermodell gegenüber einer letalen Influenza-Infektion unabhängig von der Erregerlast und der Pathogen-Eliminierung und ist daher Ausdruck von gesteigerter Krankheitstoleranz (Wang et al. 2016). Die durch Virusinfektionen ausgelöste Entzündungsreaktion verursacht oft Kollateralschäden. Beispielweise führt die immunologische Reaktion auf das Grippevirus zu Endoplasmatischem Retikulum (ER) Stress, was den programmierten Zelltod von Körperzellen auslöst und damit zur Schädigung von Geweben und Organen beiträgt. Dies wird durch eine evolutionär sehr konservierte Antwort des Organismus gegenreguliert, die sogenannte *unfolded protein response* (UPR). Ziel der UPR ist die Wiederherstellung der normalen Zellfunktion durch die selektive Unterdrückung von Translationsprozessen, durch den Abbau falsch gefalteter Proteine und durch die Aktivierung von Signalwegen zur verstärkten Synthese von Chaperonen, die für eine korrekte Proteinfaltung

notwendig sind. Supplementierung von Glukose im Kontext einer Virusinfektion erlaubte eine Adaptation an den entzündungsvermittelten Schaden durch die verstärkte Initiierung der UPR und dadurch eine Verminderung von durch ER-Stress-Signalen ausgelöster Apoptose. Die Studie zeigt, dass Krankheitstoleranz auch auf der Ebene des Wirtes durch Begrenzung des Kollateralschadens einer Immunantwort reguliert ist.

Diese und andere Forschungsarbeiten haben zu einem sich gerade vollziehenden Paradigmenwechsel beigetragen, der durch die molekulare Aufklärung von *Hallmark of Health*-Mechanismen Gesundheit als aktiven Prozess definiert. Ebenso wird zunehmend sichtbar, dass diese Mechanismen evolutionär alt sind und daher robuste biologische Zielstrukturen darstellen. Die Daten zeigen auch, dass die molekularen Fundamente von Gesundheit reguliert werden können und damit grundsätzlich neuen Konzepten von Intervention zugänglich sind.

Was bedeutet das für die klinische Medizin?

Therapeutische Konzepte der Medizin fokussieren nahezu ausschließlich auf die Unterbrechung Krankheit-fördernder Signalpfade. Die mehr und mehr in den Vordergrund tretenden *Hallmark of Health*-Mechanismen bleiben hingegen ungenutzt. Eine Nutzbarmachung dieser Mechanismen zur Prävention von Erkrankungen könnte eine sinnvolle Strategie für eine Medizin des 21. Jahrhunderts und darüber hinaus sein. Die Medizin der Zukunft wird sich in wesentlich stärkerem Maße auf nachhaltige Konzepte wie die molekulare Prävention von Krankheiten fokussieren müssen, wenn sie ihr Ziel und Versprechen – nämlich die Spanne gesunden Lebens zu verlängern – erreichen will.

Ein weiterer Aspekt einer molekularen Vermessung des Zustands Gesundheit ist eine noch genauere Definition des Übergangs von Gesundheit zur Krankheit. Eine Konsequenz unserer aktuellen Konzeption von Medizin ist, dass Therapien erst einsetzen, wenn Symptome und klinische Zeichen vorhanden sind, also zu einem Zeitpunkt, an dem schon (teilweise nicht mehr reparable) Organschäden entstanden sind. Die Medizin der Zukunft wird die einseitige Fokussierung auf Pathologie und Pathomechanismen aufgeben, und sich mehr der frühen Interzeption von Krankheit widmen müssen (siehe den Beitrag von N. Rajewsky im vorliegenden Band). Es ist jetzt unabdingbar, den Begriff Gesundheit zu schärfen, um Veränderungen vom Zustand der Gesundheit hin zur Krankheit frühzeitiger erkennen zu können.

Versagen von Adaptation als Motor Entzündungs-getriebener Erkrankungen

Entzündung ist eine physiologische Reaktion des Immunsystems auf Infektionserreger und andere dem Körper fremde Moleküle. Sie ermöglicht dem Organismus, sich gegen Einflüsse aus der Umwelt zu wehren. Eine dauerhafte, d. h. chronische Entzündung ist allerdings eine pathologische Situation, die der gemeinsame Motor von Erkrankungen ist, die oft als immun-mediierte Erkrankungen (IMIDs) zusammengefasst werden. Diese Gruppe von entzündungsgetriebenen Erkrankungen macht einen großen Teil der Krankheitslast (*Burden of Disease*) westlicher Industrieländer aus. Im weiteren Sinne zählen dazu Tumorerkrankungen, Atherosklerose, chronisch-entzündliche, neuroimmunologische und autoimmune Erkrankungen wie Systemischer *Lupus erythematodes* (SLE), Morbus Crohn und Multiple Sklerose, Störungen des Stoffwechsels wie Adipositas und Typ-2-Diabetes aber auch neuropsychiatrische bzw. neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer Demenz und Autismus. Selbst die jüngst intensiv diskutierten v.a. neurologisch gelagerten sog. „Long COVID"-Probleme werden eher einer chronischen Virus-reaktiven Entzündungsreaktion als den direkten Effekten des SARS-CoV-2 zugerechnet. Die Ursachen und Auslöser von IMIDs sind weitgehend unklar, aber es wird angenommen, dass Einflüsse aus der Umwelt und Lebensstilfaktoren (Ernährung, Mikrobiom, Luftverschmutzung etc.) einen entscheidenden auslösenden Einfluss haben (s. oben). Genom-weite Assoziationsstudien haben zwar Polymorphismen definiert, die bei entsprechenden Erkrankungen gehäuft vorkommen, aber diese genetischen Polymorphismen kommen auch bei Gesunden vor und erlauben keine Vorhersage, ob das Individuum erkranken wird oder eben nicht. Diese Daten legen nahe, dass entzündungsgetriebene Erkrankungen ätiologisch als Fehladaptationen an Komponenten einer sich rasch verändernden Umwelt definiert werden können. Dies zeigt auf, dass eine molekulare Aufklärung der Mechanismen erfolgreicher Adaptationsprozesse das Potential birgt, neuartige therapeutische Zielstrukturen aufzuzeigen, die zur molekularen Prävention von IMIDs benutzt werden könnten.

Krankheitstoleranz

Interindividuell unterschiedliche Ausprägungen von Krankheitstoleranz erklären unter anderem, weshalb Infektionen dramatisch unterschiedliche Verläufe nehmen können, wie sich aktuell auch im Rahmen der COVID-19-Pandemie beobachten lässt. Studien zum Verlauf von Infektionskrankheiten zeigen, dass

das Tolerieren von Erregern – neben ihrer aktiven Eliminierung – ein weiterer wichtiger Baustein zum Erhalt von Gesundheit ist, der auf der Fähigkeit von infizierten Geweben zur Reparatur und auf deren metabolischer „Fitness" beruht. Was die COVID-19-Pandemie auch gezeigt hat, ist, dass es eine große interindividuelle Bandbreite von Krankheitsverläufen gibt, selbst bei Patienten gleichen Alters und Geschlechts und ohne Vorerkrankungen. Dies legt nahe, dass Krankheitstoleranz interindividuell unterschiedlich ausgeprägt ist und dadurch eine relevante, therapeutisch beeinflussbare Zielgröße ist.

Zusammenfassung

Wir sind derzeit Zeugen eines Paradigmenwandels in unserem Verständnis der molekularen Fundamente von Gesundheit. Zunehmend wird sichtbar, dass Gesundheit auf aktiven Mechanismen beruht, die durch kontinuierliche Adaptationen an die Umwelt und durch metabolische Netzwerke bestimmt werden, die Resilienz, Vigor und Toleranz gegenüber Stressoren bedingen und damit den Zustand Gesundheit determinieren. Das Versagen dieser *Hallmark of Health*-Mechanismen führt zu Krankheit. So werden viele entzündungsgetriebene Zivilisationskrankheiten heute vermehrt als maladaptive Fehlleistungen verstanden. Ich argumentiere, dass ein vertieftes molekulares Verständnis der Hallmark of Health-Mechanismen Zielstrukturen für molekulare Prävention aufweisen und eine frühest denkbare Interzeption von Krankheit ermöglichen wird.

LITERATUR

Ayres, Janelle S. (2020): „The Biology of Physiological Health". In: Cell 181(2), S. 250–269.

Ayres, Janelle S./Schneider, David S. (2012): „Tolerance of Infections". In: Annual Review of Immunology 30(1), S. 271–294.

Bloch, Ernst (1955): Das Prinzip Hoffnung (Bd. 2). Berlin: Aufbau-Verlag.

Blokzijl, Francis/de Ligt, Joep/Jager, Myrthe et al. (2016): „Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life". In: Nature 538(7624), S. 260–264.

Branzk, Nora/Gronke, Konrad/Diefenbach, Andreas (2018): „Innate lymphoid cells, mediators of tissue homeostasis, adaptation and disease tolerance". In: Immunological Reviews 286(1), S. 86–101.

Conti, Andrea Alberto (2018): „Historical evolution of the concept of health in Western medicine“. In: Acta Biomed 89(3), S. 352–354.

Diefenbach, Andreas/Gnafakis, Stylianos/Shomrat, Omer (2020): „Innate Lymphoid Cell-Epithelial Cell Modules Sustain Intestinal Homeostasis“. In: Immunity 52(3), S. 452–463.

Gronke, Konrad/Hernández, Pedro P./Zimmermann, Jakob et al. (2019): „Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress“. In: Nature 566(7743), S. 249–253.

Hanahan, Douglas/Weinberg, Robert A (2011): „Hallmarks of Cancer: The Next Generation“. In: Cell 144(5), S. 646–674.

Hooper, Lora V./Macpherson, Andrew J. (2010): „Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota“. In: Nature Reviews Immunology 10(3), S. 159–169.

Kiss, E. A./Vonarbourg, C./Kopfmann, S. et al. (2011): „Natural Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands Control Organogenesis of Intestinal Lymphoid Follicles“. In: Science 334(6062), S. 1561–1565.

López-Otín, Carlos/Kroemer, Guido (2021): „Hallmarks of Health“. In: Cell 184(1), S. 33–63.

Medzhitov, Ruslan/Schneider, David S./Soares, Miguel P. (2012): „Disease Tolerance as a Defense Strategy“. In: Science 335(6071), S. 936–941.

Nenci, Arianna/Becker, Christoph/Wullaert, Andy et al. (2007): „Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation“. In: Nature 446(7135), S. 557–561.

Sanchez, Karina K./Chen, Grischa Y./Schieber, Alexandria M. Palaferri et al. (2018): „Cooperative Metabolic Adaptations in the Host Can Favor Asymptomatic Infection and Select for Attenuated Virulence in an Enteric Pathogen“. In: Cell 175(1), S. 146–158.e115.

Schumacher, Fabian/Florian, Simone/Schnapper, Anke et al. (2013): „A secondary metabolite of Brassicales, 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate, as well as its degradation product, 1-methoxy-3-indolylmethyl alcohol, forms DNA adducts in the mouse, but in varying tissues and cells“. In: Archives of Toxicology 88(3), S. 823–836.

Virchow, Rudolf (1858): Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: A. Hirschwald.

Wang, Andrew/Huen, Sarah C./Luan, Harding H. et al. (2016): „Opposing Effects of Fasting Metabolism on Tissue Tolerance in Bacterial and Viral Inflammation“. In: Cell 166(6), S. 1512–1525.e1512.

Zaph, Colby/Troy, Amy E./Taylor, Betsy C. et al. (2007): „Epithelial-cell-intrinsic IKK-β expression regulates intestinal immune homeostasis“. In: Nature 446(7135), S. 552–556.

Andreas Radbruch

INDIVIDUALITÄT DER IMMUNITÄT UND AUTOIMMUNITÄT

Status Quo

Das Immunsystem ist Wächter unserer körperlichen Unversehrtheit, Fehlfunktionen haben drastische gesundheitliche Folgen: Krebs, Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Sepsis, chronische Entzündungen, Allergien, vorzeitiges Altern. Auch bei Krankheiten, die auf den ersten Blick nichts mit dem Immunsystem zu tun haben, wie Arteriosklerose, Diabetes oder Alzheimer ist das Immunsystem wahrscheinlich entscheidend beteiligt. Fast jeder Mensch ist betroffen. Zunehmend wird in der heutigen Medizin versucht, bei diesen Krankheiten wissensbasiert die Fehlfunktionen des Immunsystems zu korrigieren, mit beachtlichem Erfolg. Impfstoffe, eine der nachhaltigsten medizinischen Präventionsmaßnahmen, haben viele Infektionskrankheiten drastisch eingedämmt; sie schützen sogar vor gewissen Tumoren. Therapeutische Antikörper blockieren Entzündungen und stärken die Tumorabwehr, auch Zellen des Immunsystems werden zur Tumorabwehr eingesetzt. Es gibt eine Vielzahl von Wirkstoffen, die das Immunsystem dämpfen oder aktivieren. Therapien lassen sich häufig von einer auf andere, verwandte Krankheiten übertragen, mit begrenztem Prüfaufwand. Wir leben in einer Hochzeit der Immuntherapien, dekoriert mit einer Reihe von Nobelpreisen in den letzten Jahren.

Was fehlt?

Ungeachtet aller Erfolge zeigt sich, dass unser Wissen gegenwärtig zu begrenzt ist, um bei Fehlfunktionen des Immunsystems wirksame, nachhaltige – im Sinne von dauerhafte – Behandlungserfolge zu erzielen. Zudem dauert es sehr lange, bis neue Erkenntnisse in der Praxis Anwendung finden. So wird bis heute die bekannte funktionelle Diversität der TLymphozyten in der CAR-TZelltherapie nicht ausgenutzt. Unser Informationsdefizit bezieht sich einmal auf die Pathogenese der Krankheiten selbst, bei denen oft zwar die Symptome bekannt sind, aber nicht die Zellen und Mechanismen des Immunsystems, die die Krankheit treiben. Zum anderen führt die organbezogene Spezialisierung der Medizin zu einer Vernachlässigung systemischer, immunologischer Aspekte in Ausbildung

und Praxis. Immuntherapien und Therapien des Immunsystems sind vorwiegend gegen Symptome gerichtet: Sie stoppen zwar das Fortschreiten der Krankheit, führen aber nicht zur nachhaltigen therapiefreien Remission und Regeneration (Heilung). Dabei fällt auch auf, dass Patienten einer klinisch definierten Krankheit sehr unterschiedlich reagieren. Ein drastisches Beispiel ist der Krankheitsverlauf bei COVID19-Patienten, von asymptomatisch bis letal, als Reaktion auf Infektion mit ein und demselben Infektionserreger, SARS-CoV2. Bemerkenswert, selbst wenn man berücksichtigt, dass die Infektion durchaus unterschiedlich passieren kann. Ebenso sprechen bei rheumatischen Krankheiten in der Regel nur rund 60 % der Patienten auf ein bestimmtes Immuntherapeutikum an, und das sehr unterschiedlich, und Immuntherapien helfen lange nicht bei jedem Krebspatienten. Warum?

Unser Wissen über das Immunsystem basiert zu einem großen Teil auf Untersuchungen an Mäusen. Das Tiermodell bietet eine einzigartige Möglichkeit, die Rolle einzelner Gene im Immunsystem zu untersuchen, indem man sie in genetisch gleichen Mäusen gezielt verändert und dann normale mit veränderten Mäusen vergleicht. Das Immunsystem der Mäuse unterscheidet sich aber grundlegend von dem des Menschen. Weniger in seinem Aufbau als in seiner genetischen Vielfalt und in seinem Erfahrungshorizont. Es handelt sich bei den Mäusen, die für Tierversuche eingesetzt werden, um genetisch gleiche Tiere, Infektionserreger werden von ihnen ferngehalten und sie werden nur etwa zwei Jahre alt. Die enorme genetische Heterogenität der Menschen ist dagegen von besonderer Bedeutung für das Immunsystem, seine Zellen sichern so „Individualität“ und ein breites Spektrum an Reaktionen gegen Infektionserreger: Ein phylogenetischer Vorteil, wenn es darum geht, gegen jedes Pathogen das Überleben der Art zu sichern, ein ethischer Nachteil, wenn es darum geht, alle Individuen der Art zu erhalten. Die genetisch bedingte Vielfalt der Immunreaktionen gegen ein- und dieselbe Herausforderung führt darüber hinaus zu drastisch unterschiedlichen Erfahrungshorizonten des Immunologischen Gedächtnisses im Verlauf der Jahrzehnte währenden Lebens, also der Immunität und der Autoimmunität. Unterschiedlich sind dabei offenbar nicht nur Repertoire und Stärke des Immunologischen Gedächtnisses, sondern auch die „Kreuzreaktivität“, d. h. das Potential, völlig neue Krankheitserreger zu erkennen und besonders schnell und wirksam zu bekämpfen, weil es ähnliche Strukturen schon einmal gesehen hat. Bei COVID-19 ist die Kreuzreaktivität von Gedächtnis-TLymphozyten wahrscheinlich eine wichtige Voraussetzung für milde Verläufe. Noch immer herrscht großes Unwissen darüber, wie uns Immunreaktionen schützen oder schaden. Prädiktive

molekulare Korrelate, z. B. *Correlates of Protection* bei Impfstoffen oder die Vorhersage von „Zytokinstürmen" und Sepsis, aber auch die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, also fataler Immunpathologie, durch *Correlates of Pathology* sind unterentwickelt.

Was brauchen wir?

Für die Entwicklung nachhaltiger, wissensbasierter Immuntherapien und Therapien des Immunsystems brauchen wir ein molekulares Verständnis und Methoden zur Erfassung der Individualität und Wirkung des menschlichen Immunsystems. Darüber hinaus benötigen wir die Entwicklung von einer Organ-bezogenen zu einer systemisch denkenden, aber Einzelzell-orientierten Medizin.

Im Einzelnen braucht es folgende Maßnahmen …

… in der Forschung:

- Fokussierung auf die Gewebe-ständige Organisation des menschlichen Immunsystems – jenseits der im Blut zirkulierenden Immunzellen, die ja nur ca. 2 % der Lymphozyten darstellen. Insbesondere eine Konzentration der Forschungsanstrengungen auf die zelluläre und molekulare Prägung des Immunsystems bei Immunität und Autoimmunität, welche die Grundlage von Impfschutz und chronischen Entzündungen darstellen.
- Einsatz von Gewebe-imitierenden *ex vivo*-Kultursystemen zur genetischen und physiologischen Untersuchung menschlicher Immunzellen, insbesondere auch ihrer Interaktionen mit anderen Zellen. Durch CRISPR/Cas und andere Technologien sind heute auch menschliche Immunzellen einer genetischen Analyse zugänglich.
- Einsatz von zytometrischen und molekularen Einzelzelltechnologien zur globalen Erfassung immunologischer Wirkmechanismen und der Identifizierung von neuen Therapiezielen. Vor allem aber in der klinischen Praxis zur Umsetzung wissensbasierter, nachhaltiger Therapien und zur Rückkoppelung in die Forschung.
- Diese Therapien werden wegen der Heterogenität der pathogenen Zellen verstärkt Kombinationstherapien sein, und Therapien, durch die einzelne Zellen des Immunsystems gezielt aktiviert oder blockiert werden.

- Die wissensbasierte Entwicklung von prognostischen *Correlates of Protection* bei Impfstoffen, insbesondere bei solchen Pathogenen, die durch Aerosole übertragen werden. Fokussierung auf blockierendes, sekretorisches IgA (Schutz der Schleimhäute) und IgG (systemischer Schutz), mit Berücksichtigung der Glykosylierung der Antikörper, als potentielle *Correlates of Protection*. Evidenzbasierte und akzeptierte *Correlates of Protection* wären ein probates Mittel, um klinische Prüfverfahren von Impfstoffen entscheidend zu beschleunigen, weil sie unabhängig von Infektionsinzidenzen sind, sich mit weniger Probanden durchführen lassen und sich der Impfschutz individualisiert bestimmen und vergleichen lässt.
- Analog brauchen wir eine Definition der zellulären (und molekularen) Hierarchie in der Immunpathologie (*Correlates of Pathology*) zur Erfassung der Ziele für eine nachhaltige Therapie immunvermittelter Erkrankungen, insbesondere bei Sepsis (Zytokinsturm) und chronischen Entzündungen, z. B. Autoimmunerkrankungen des Nervensystems, des Bewegungsapparates, der Lunge, des Darms und anderer Organe. Zelluläre *Correlates of Pathology* wären nicht nur wichtig zur Diagnostik der individuellen Immunpathologie, sondern auch essentielle Voraussetzung einer individualisierten und zellbasierten Therapie, die die Treiber der Pathologie und die Hindernisse (*Roadblocks*) einer Regenerierung der immunologischen Toleranz gezielt angeht (Maschmeyer et al. 2021).

… in der Gesundheitspolitik:

- Bessere Einbindung immunologischer Expertise in die Beratungsgremien der Gesundheitspolitik.
- Etablierung eines interdisziplinären, nationalen Forschungszentrums/-netzwerks für „Chronische Entzündung und Sepsis" mit dem Auftrag der vergleichenden Forschung und der Entwicklung nachhaltiger Therapien für systemische und organspezifische akute und chronische Entzündungen.
- Eine Vergütungsstruktur, die nachhaltige Therapien konkurrenzfähig macht.
- Etablierung einer *Rapid Response*-Strategie der Impfstoffentwicklung, um möglichst rasch auf neue Erreger(varianten) reagieren zu können. Produktionskapazitäten müssen vorgehalten, Prüfungsverfahren beschleunigt werden, und Vergütungsstrukturen müssen angemessen sein. Insbesondere die neuen Technologien der Vektor-basierten und der mRNA-basierten Impfstoffe bieten sich als modulare Plattformen an, bei denen nur definierte

Proteine der Pathogene variieren, die Nebenwirkungen der übrigen Bestandteile der Impfstoffe, ihre Dosierung und Anwendung aber gleich und bereits ausführlich getestet sind. Bei modular aufgebauten Impfstoffen können also Phase II und III der klinischen Prüfung kombiniert und so das Verfahren entscheidend beschleunigt werden. Eine weitere Beschleunigung könnte durch akzeptierte *Correlates of Protection* erreicht werden (s. o.).

- Von der Verbindlichkeit der behördlichen „Empfehlungen", z. B. zu bestimmten Impfstoffen, mit den damit verbundenen Haftungsfragen zu einer persönlichen Risikoabwägung und individuellen Impfstoff- und Therapieentscheidung (Impfrecht).

… in der (akademischen) Medizin:

- Zusammenführung von immunologischer Expertise in ausgewiesenen akademischen Zentren mit strukturierter Einbindung klinischer Expertise und klar definierten translationalen Zielen zur Etablierung nachhaltiger Immuntherapien und Therapien des Immunsystems.
- Konsequente Förderung klinischer Versuche, die auf nachhaltigen Forschungskonzepten beruhen (*Investigator-driven*), insbesondere von Kombinations- und Zell-basierten Therapieansätzen.
- Eine Versorgungsforschung, die die klinische und ökonomische Rationale nachhaltiger Medizin erfasst.
- Eine bessere Verankerung immunologischer Expertise in der medizinischen Ausbildung.

LITERATUR

Maschmeyer, Patrick/Chang, Hyun-Dong/Cheng, Qingyu et al. (2021): „Immunological memory in rheumatic inflammation — a roadblock to tolerance induction". In: Nature Reviews Rheumatology 17(5), S. 291–305.

Stefan H. E. Kaufmann

IMPFSTOFFE DER ZUKUNFT

Einleitung

Impfen gehört zu den kosteneffizientesten Maßnahmen der Medizin (Kaufmann 2010). Impfungen haben weltweit zahlreichen Infektionskrankheiten ihren Schrecken genommen. Allerdings gelingt dies nur durch flächendeckende Programme; sobald Lücken entstehen, kann die Erkrankung wieder ausbrechen. Im Prinzip beruht die Impfung auf einer Immunisierung, die, ohne Schaden zu verursachen, spezifisch gegen die Infektionskrankheit schützt, gegen die sie gerichtet ist. Impfung wirkt über die erworbene Immunität, die von Lymphozyten vermittelt wird: B-Lymphozyten produzieren Antikörper mit Spezifität für Antigenabschnitte des Erregers; T-Lymphozyten erkennen körpereigene Zellen, die Bruchstücke von Erreger-Antigenen präsentieren. Häufig verhindern präexistierende Antikörper die Infektion, so dass sich eindringende Pathogene nicht ansiedeln können. Andere Impfungen lassen die Infektion zu, schützen aber vor der Erkrankung. Während der Infektionsschutz auch die Ausbreitung unterbindet, ist dies beim Krankheitsschutz nicht immer gewährleistet. Für einige Infektionen sind wirksame Impfstoffe verfügbar, für andere Krankheiten steht die Forschung und Entwicklung (F&E) dagegen vor großen Herausforderungen. Langfristig können Impfkonzepte auch für bestimmte nicht übertragbare Krankheiten genutzt werden und so zu deren Eindämmung beitragen (Kaufmann 2021b).

Rückblick

Die Erfolgsgeschichte der aktiven Impfung beginnt mit der Einführung der Pockenimpfung durch Edward Jenner im Jahr 1798, der den für den Menschen weitgehend harmlosen Erreger der Kuhpocken zum Impfschutz gegen Humanpocken nutzte. Diesem Prinzip folgend attenuierte Louis Pasteur durch geeignete Behandlung Erreger so, dass sie zwar immunogen blieben aber keine oder nur milde Krankheitssymptome hervorriefen. Emil von Behring und Paul Ehrlich entwickelten die passive Impfung gegen die bakteriellen Toxine Tetanus und Diphtherie, die durch Antikörper im Blut vermittelt wird (Kaufmann 2019b). Die aktive Impfung mit unschädlich gemachten Toxinen – sogenannte Toxoide – gelang

schließlich Gaston Ramon, der mit Aluminiumhydroxid erstmalig auch den über Jahrzehnte hinweg einzigen wirkungsverstärkenden Hilfsstoff (Adjuvans) einsetzte. Durch Impfungen konnten zahlreiche bedrohliche Infektionskrankheiten zurückgedrängt werden, u. a. Poliomyelitis (Kinderlähmung), Masern, Diphtherie, Tetanus und Pocken (die sogar ausgerottet wurden).

Status Quo

Entsprechend der Eigenschaften der Erreger und der Immunantwort werden unterschiedliche Impfstofftypen für den bestmöglichen Schutz benötigt. Attenuierte Lebendimpfstoffe, z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln beruhen im Prinzip auf abgeschwächten Erregern. Inaktivierte Impfstoffe, z. B. gegen Grippe und Gürtelrose, müssen meist durch Hilfsstoffe (Adjuvanzien) verstärkt werden, um schützend zu wirken. Auch bei der Immunisierung mit isolierten oder rekombinanten Antigenen ist die Wahl des Adjuvanz von größter Bedeutung. Wir sprechen daher von einer Antigen-Adjuvanz-Formulierung. Während gegen Diphtherie und Tetanus herkömmliche Toxoide eingesetzt werden, kommen gegen Hepatitis B Viren und Typ B Meningokokken rekombinant hergestellte Proteine als Antigene zum Einsatz. Eine weitere Gruppe sind die Konjugat-Impfstoffe, z. B. gegen Pneumokokken. Hier richtet sich die Impfung gegen die Kapseln der Erreger, welche aus Kohlenhydraten bestehen, gegen die nur schwache Immunantworten hervorgerufen werden. Durch Konjugation an ein Protein, z. B. an das Tetanus-Toxoid, kann die Immunität deutlich verbessert werden.

Impfungen gegen die krebserregenden HepatitisB- und Papillomviren ermöglichen nicht nur Schutz vor der Infektion, sondern auch gegen die hervorgerufenen Formen von Leber- bzw. Zervikalkrebs. Eine Weiterentwicklung der passiven Impfung ist die Neutralisierung von Zytokinen (lösliche Botenstoffe des Immunsystems) durch monoklonale Antikörper (mAk). So können bestimmte Autoimmunerkrankungen, bei denen Zytokine an der Pathogenese wesentlich beteiligt sind, durch blockierende mAk erfolgreich behandelt werden. Hierzu zählen u. a. Morbus Crohn und rheumatoide Arthritis. Die Impfung gegen Krebs erlebte einen Durchbruch mit der Einführung von mAk, die Checkpoint-Control-Mechanismen blockieren. Zahlreiche Krebszellen exprimieren auf ihren Oberflächen Strukturen, die die Immunantwort inhibieren. Durch Aufhebung dieser Hemmwirkung kann die Immunantwort aktiviert werden. Diese Impfungen

gegen Autoimmunerkrankungen und Krebs beruhen daher im Prinzip auf einer Immunmodulation (Kaufmann 2021b).

Defizite

Gegen bestimmte Infektionskrankheiten sowie zahlreiche Formen von Krebs, Allergie und Autoimmunität fehlen bislang geeignete Impfstoffe (Kaufmann 2021). Hier sind einmal AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), Malaria und Tuberkulose zu nennen. Gegen AIDS gelang trotz jahrzehntelanger F&E noch immer kein Durchbruch bei der Impfstoffentwicklung. Gegen Malaria konnte zwar ein Impfstoff entwickelt werden; dieser schützt allerdings nur ungenügend und über einen kurzen Zeitraum, so dass er in erster Linie für Reisende in endemische Gebiete geeignet ist. Der vorhandene Impfstoff gegen Tuberkulose, Bacille Calmette-Guérin (BCG), kann Kleinkinder gegen bestimmte schwerverlaufende Formen schützen, aber kaum gegen die über alle Altersgruppen hinweg am weitesten verbreitete Lungentuberkulose. Gegen neu entstehende Infektionskrankheiten wie SARS, MERS, Ebola war die Entwicklung geeigneter Impfstoffe nicht schnell genug; gegen SARSCoV2 wird derzeit fieberhaft an neuen Impfstoffen gearbeitet (s. unten). Auch gegen Nosokomial-Infektionen durch antibiotikaresistente Keime werden dringend Impfstoffe benötigt. Hierzu gehören u. a. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE). Gegen die saisonale Grippe wird der Impfstoff jährlich neu angepasst. Während er gegen die homologe Virusvariante einigermaßen wirkt, ist der Schutz gegen Drift-Varianten ungenügend und gegen Shift-Varianten nicht vorhanden. Ideal wäre ein Universal-Impfstoff, der gegen ein konserviertes Antigen gerichtet ist, das von allen Typen unverändert exprimiert wird.

Trotz zahlreicher Bemühungen ist die Immunisierung gegen Allergien bislang nicht befriedigend. Grund ist in erster Linie, dass eine bestimmte Antikörper-Klasse (Immunglobulin E, IgE) Schädigungen hervorruft, deren Bildung durch die Impfung spezifisch unterbunden werden muss. Obwohl es gelang, gegen einige Autoimmunerkrankungen und Krebsformen therapeutische Impfstrategien zu entwickeln, stehen für die meisten nicht übertragbaren Krankheiten Impfstoffe noch aus (Kaufmann 2021b).

Impfstrategien der Zukunft

Rekombinante Lebendimpfstoffe

Durch genetische Veränderungen können Erreger attenuiert und/oder ihre Schutzwirkung verstärkt werden. Beispiele hierzu sind Deletionsmutanten der bakteriellen Erreger des Typhus und der Tuberkulose. Aus Sicherheitsgründen sollen diese Impfstoffe mindestens zwei unabhängige Gen-Deletionen tragen. Durch molekulargenetische Modifikationen konnte die Sicherheit und Schutzwirkung des vorhandenen BCG-Impfstoffs gegen Tuberkulose verbessert werden. Der neue Impfstoff befindet sich derzeit in verschiedenen klinischen Phase III Studien auf Schutz gegen Tuberkulose.

Träger für heterologe Antigene

Viren und Bakterien können nach genetischer Modifikation als Träger für heterologe Antigene eines Krankheitserregers dienen. Beispiele für virale Vektoren sind Pockenviren, insbesondere MVA (Modified Vaccinia Ankara), Adenoviren und der Masernimpfstoff. Adenovirus-basierte Impfstoffe haben den Vorteil, dass sie sich im Träger nicht vermehren. Allerdings besteht aufgrund der weiten Verbreitung bestimmter Adenovirus-Typen das Risiko, dass zirkulierende Antikörper den Impfstoff blockieren. Hier können Adenoviren von nichthumanen Primaten eine Lösung bieten; der auf diesem Prinzip beruhende Impfstoff gegen COVID19, namens ChAdOx, wurde in Großbritannien und der EU bereits zugelassen. Auch virusähnliche Partikel (VLP, Virus-Like-Particles) können als Träger heterologer Antigene eingesetzt werden. Da sie keine Nukleinsäuren enthalten, sind sie auch nicht vermehrungsfähig. VLP werden bereits gegen humane Papillom-Viren und Hepatitis-B-Viren eingesetzt.

Nukleinsäuren-Impfstoffe

Prinzipiell basieren Nukleinsäuren-Impfstoffe entweder auf einem DNA-Fragment, das z. B. in ein entsprechendes Plasmid kloniert wurde oder aus definierten mRNA-Abschnitten. In beiden Fällen wird das Impfantigen von Körperzellen produziert. DNA-Impfstoffe müssen mit Hilfe spezieller Maßnahmen appliziert werden, z. B. durch Elektroporation. mRNA-Impfstoffe können direkt injiziert

werden, müssen aber vor raschem Abbau durch stabilisierende Sequenzen und Verpackung in lipidreichen Kapseln geschützt werden. Diese Impfstoffe können schnell entwickelt und kostengünstig in großen Mengen hergestellt werden. Die derzeit auf Hochtouren laufende F&E von Impfstoffkandidaten gegen COVID19 setzt große Hoffnungen auf dieses Prinzip (Kaufmann 2021a, Kaufmann 2021b). In der Tat sind die ersten beiden Impfstoffe gegen COVID19, die in den USA und der EU zugelassen wurden, mRNA-Vakzinen.

Adjuvanzien und Nanopartikel

Adjuvanzien dienen als Impfverstärker. Durch eine zielgerichtete Stimulierung der angeborenen Immunität soll die spezifische erworbene Immunität in die gewünschte Richtung gelenkt werden. Adjuvanzien werden besonders für Protein- und Konjugat-Impfstoffe benötigt; auch zur Verstärkung inaktivierter Impfstoffe werden sie genutzt. Die Entdeckung mustererkennender Rezeptoren ermöglichte die Charakterisierung definierter molekularer Adjuvans-Bausteine und damit die gezielte Entwicklung neuer Impfverstärker. Ergänzt werden diese molekularen Stimuli durch oberflächenaktive Substanzen (Saponine) und Emulsionen aus Wasser und Lipoiden. Nanopartikel verstärken die Wirkung von mRNA-Vakzinen. Ähnlich wie Adjuvanzien bestehen Nanopartikel aus einer Kombination verschiedener Lipoide und oberflächenaktiver Substanzen, die den raschen Abbau der mRNA hinauszögern, ihren Eintritt in die Körperzellen fördern und damit ihre Impfwirkung insgesamt verbessern. Allerdings sind einige Bestandteile von Adjuvanzien und Nanopartikeln aufwändig und nur zu hohen Kosten herzustellen. Dies kann die Verfügbarkeit und Erschwinglichkeit derartiger Impfstoffe beeinträchtigen.

Heterologe Immunisierungen

Eine Sonderstellung nimmt die heterologe Immunisierung mit Lebendimpfstoffen ein. Derzeit wird der Tuberkulose-Impfstoff BCG gegen COVID19 getestet. Seit längerem ist bekannt, dass BCG einen breiten Schutz ausbildet, der in erster Linie auf einem Training der angeborenen Immunität beruht. Durch epigenetische Veränderungen kann die angeborene Immunität auf den Kontakt mit einem neuen Erreger schneller Schutz generieren. So konnte in einer klinischen Studie nach Zweitimpfung von Erwachsenen mit BCG über 70 % Schutz gegen Erreger

der oberen Atemwege erzielt werden. Im Prinzip handelt es sich hierbei um eine Immunmodulation und nicht um eine spezifische Immunantwort. Erfolgreich angewandt wird dieses Prinzip bereits bei der Therapie von Blasenkrebs. Hierzu werden hohe BCG-Dosen direkt in die Blase verabreicht, um durch Stimulation der angeborenen Immunität die Rekurrenz des Blasenkrebses zu verhindern.

Personalisierte Präzisions-Impfung

Aufwändigere Impfstrategien nutzen Zellen des Immunsystems für personalisierte Präzisions-Impfungen. Hierzu gehören antigenbeladene dendritische Zellen, die wirksamsten antigenpräsentierenden Zellen des Immunsystems und genetisch veränderte TLymphozyten, sogenannte CAR-TZellen. Letztere exprimieren aufgrund einer gentechnischen Veränderung einen chimären Antigen-Rezeptor (CAR), der es den TZellen erlaubt, ihre Zielzellen direkt anzugreifen. Beide Strategien nutzen damit eine personalisierte Präzisions-Impfung, d. h. der Impfstoff wirkt lediglich in den Patienten, von denen die Zellen stammen. Sie werden in erster Linie zur Krebstherapie genutzt.

Neue Applikationswege

Die meisten Impfstoffe werden intramuskulär verabreicht und in wenigen Fällen oral. Es ist wahrscheinlich, dass durch subkutane oder interdermale Impfung die Schutzwirkung verbessert werden kann. Dies kann z. B. durch Impfpflaster mit Mikroarrays aus zahlreichen Mikronadeln definierter Länge erreicht werden. Diese Nadeln sind entweder aus stabilem Material und werden beim Abziehen des Pflasters entfernt oder sie bestehen aus leicht abbaubarem Material, das sich in der Haut auflöst. Auch ist denkbar, dass gegen Infektionen der oberen und unteren Atemwege einschließlich Lunge durch aerogene Verabreichung, z. B. über Inhalatoren oder Sprays, ein besserer Schutz hervorgerufen werden kann.

Neue Impfschemata

Eine weitere Verbesserung ist durch eine heterologe Prime/Boost-Impfung denkbar. Dabei werden zwei unterschiedliche Impfstofftypen eingesetzt. Zur Erstimpfung kann z. B. ein attenuierter Lebendimpfstoff verwendet werden,

dessen Wirkung durch eine Auffrischungsimpfung, z. B. mit einem spezifischen Antigen-Adjuvanz-Impfstoff oder mit einem Nukleinsäuren-Impfstoff gezielt verstärkt wird.

Therapeutische Impfungen mit mAk und Nanokörpern

Für neu auftretende Erreger wie SARS-CoV-2 oder medikamentenresistente Keime, für die weder eine Präventiv-Impfung noch geeignete Medikamente verfügbar sind, gewinnt das therapeutische Impfkonzept, wie es ursprünglich von Ehrlich und Behring entwickelt wurde, wieder an Bedeutung. Gegen diese Erreger können heute maßgeschneiderte mAk entwickelt werden, wie sie bereits gegen Ebola und respiratorische Synzytial-Viren genutzt werden. Wichtig wird sein, große Mengen an mAk schnell und kostengünstig zu produzieren. Eine besondere Art von Antikörpern findet sich im Serum von Kamelen und einigen anderen Tierarten. Die daraus abgeleiteten Nanokörper werden auch Einzeldomänen-Antikörper genannt, da sie aus einer einzigen Domäne eines Antikörpers (den H-Ketten ähnlich) bestehen. Nanokörper sind sehr leicht in *Escherichia coli* oder Hefe herstellbar. Sie sind sehr stabil gegen Hitze, Säure und proteolytische Enzyme und werden über die Niere ausgeschieden. Sie können auch oral verabreicht werden. Da das Fc-Fragment fehlt, bleiben die Komplementaktivierung und die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) aus. In erster Linie sind Nanokörper zur Neutralisation von Erregern oder Schadstoffen geeignet.

Beschleunigte F&E für Impfstoffe

Die F&E eines Impfstoffs bis zur Zulassung hat in der Vergangenheit meist ein Jahrzehnt oder länger gedauert. Dies liegt vor allem daran, dass die einzelnen Schritte sukzessive durchgeführt wurden. Im Wesentlichen sind dies: (1.) die experimentelle Entdeckungsphase, in der geeignete Kandidaten und Träger identifiziert werden; (2.) die präklinische Phase, in der die mögliche Wirkung eines Impfstoffkandidaten im Tiermodell ermittelt wird; (3.) die klinische Phase I, in der auf Sicherheit und Immunogenität geprüft wird; (4.) die Phase II, in der die geeignete Dosis in Zielgruppen ermittelt wird; (5.) die Phase III, in der der Impfschutz gegen die natürliche Infektion bestimmt wird. Nach erfolgreichem Abschluss kann ein Impfstoffkandidat zugelassen werden. Erst danach beginnt

der Aufbau von Produktionsstätten und die Herstellung und Bereitstellung von großen Impfstoffmengen. Die COVID19-Pandemie war Anlass zur radikalen Beschleunigung dieses langwierigen Prozesses (Kaufmann 2020; Müller-Jung & Kaufmann 2020). Dies gelingt in erster Linie durch den Aufbau von Herstellungskapazitäten für Impfstoffe und deren Produktion, bevor in einer Phase-III-Studie Schutzeffekte der Kandidaten belegt werden. Diskutiert werden auch kontrollierte Infektionsstudien, bei denen die Geimpften und Kontrollen gezielt einer Infektion ausgesetzt werden. Bei der Malaria und Grippe wurden solche „Challenge-Studien" nach sorgfältiger Prüfung der ethischen Fragen bereits durchgeführt. Bei diesen Krankheiten kann mit einer wirkungsvollen Therapie begonnen werden, bevor größerer Schaden entsteht. Dies ist derzeit für COVID19 nicht möglich.

Impfstoffe für alle

Obwohl Impfstoffe eine der kosteneffizienten Maßnahmen der Medizin darstellen, sind sie für Länder mit niedrigem Einkommen häufig unerschwinglich (Kaufmann 2019a). Während Infektionskrankheiten gerade diesen Ländern besondere Probleme bereiten, ist die F&E von Impfstoffen kostenaufwändig. Um dieser Problematik gerecht zu werden, wurden verschiedene Initiativen ergriffen (Kaufmann 2021b). Einige finanzielle Förderinstrumente für F&E von Impfstoffen verlangen eine globale Zugangsstrategie, die nach erfolgreicher Patentierung globalen Zugang für das Produkt einfordert. Während in reichen Ländern eine Gewinnspanne zulässig ist, wird für arme Ländern ein Vertrieb zum Selbstkostenpreis vorgeschrieben. Erwähnenswert ist auch die *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI), die mit Unterstützung zahlreicher Industrieländer und Stiftungen armen Ländern Impfstoffe kostengünstig oder sogar kostenfrei zur Verfügung stellt (Clemens et al. 2010). Da GAVI riesige Mengen an Impfstoffdosen abnimmt, besteht die Möglichkeit zu Preisverhandlungen. Hier bieten sich das Zweipreis-System für arme und reiche Länder an sowie das Konzept des *Advanced Market Commitment* (AMC). Bei Letzterem wird sehr früh über Jahre hinweg die Abnahme von großen Dosen zu einem möglichst niedrigen Preis garantiert und damit sowohl die Produktionssicherheit für den Hersteller als auch die Preisgarantie für den Abnehmer gewährleistet. Ein weiterführendes globales Konzept wurde von der *COVID19 Vaccines Global Access* (COVAX) Facility für Impfstoffe gegen COVID19 entwickelt, um die Kosten für die klinische Entwicklung und Produktion von Impfstoffkandidaten auf

mehrere Schultern zu verteilen. COVAX bietet den beteiligten Ländern Zugang zu erfolgreichen Impfstoffen und schreibt gleichzeitig die Investitionen in gescheiterte Kandidaten ab. Durch gemeinsame Finanzierung eines breitgefächerten Portfolios von etwa einem Dutzend unterschiedlicher Impfstoffkandidaten kann für alle Beteiligten Zugang zu den erfolgreichen Impfstoffen gewährleistet werden. Auf diese Weise sollen bis Ende 2021 zwei Milliarden Dosen eines wirksamen Impfstoffs verfügbar werden, von denen knapp die Hälfte jeweils für reiche bzw. arme Länder bereitgestellt wird und ein Rest von ca. 200 Millionen für humanitäre Notsituationen vorgehalten wird.

Lehren aus der F&E von Impfstoffen gegen COVID19

Die Entwicklung von hochwirksamen und sicheren Impfstoffen gegen COVID19 ist eine einmalige Erfolgsgeschichte der biomedizinischen F&E. Innerhalb eines Jahres gelang es, neue Impfstoffe gegen COVID19 bis zur klinischen Anwendung zu bringen. Dies sind: Zwei mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer bzw. Moderna sowie zwei rekombinante Impfstoffe mit Adenoviren als Vektoren von AstraZeneca bzw. Johnson & Johnson/Janssen. Ein erster Protein-Adjuvans-Impfstoff von Novavax steht in den USA kurz vor der Zulassung, und es besteht die berechtigte Hoffnung, dass ein weiterer mRNA-Impfstoff von CureVac bis Mitte 2021 zugelassen wird.

Für die erfolgreiche F&E von Impfstoffen sind drei Faktoren von besonderer Bedeutung:

1. Hoher Bedarf und Bereitschaft zu beträchtlichen finanziellen Investitionen: Beides war bei der COVID19-Pandemie gegeben. Obwohl auch für die großen Seuchen AIDS, Malaria und Tuberkulose ein hoher Bedarf besteht, ist die Investitionsbereitschaft geringer; sie muss in Zukunft deutlich verstärkt werden.
2. Wissen um das Infektionsgeschehen und die Immunität: Das Wissen über den Erreger SARS-CoV2 war zwar anfangs gering, konnte aber auf Erkenntnissen über andere Corona-Viren aufbauen. Das Infektionsgeschehen bei AIDS, Malaria und Tuberkulose ist außerordentlich komplex und wird auch trotz jahrzehntelanger Forschung noch nicht vollständig verstanden.
3. Komplexität des Impfschutzes: Der Impfschutz gegen COVID19 basiert auf Antikörpern, die durch Impfungen wirkungsvoll stimuliert werden. Die

Immunität gegen AIDS, Malaria und Tuberkulose beruht hingegen nicht nur auf Antikörpern, sondern in erster Linie auf TLymphozyten, die in einem komplexen Wechselspiel Schutz und Pathogenese vermitteln. Ein wirkungsvoller Impfschutz ist daher sehr viel schwieriger zu erzielen.

Die rasante F&E von Impfstoffen gegen COVID19 hat eine neue Seite im Buch der Impfstoffentwicklung aufgeschlagen. Nun ist es dringend nötig, diesen Erfahrungsschatz auch für die F&E von Impfstoffen gegen die großen Seuchen und andere Erkrankungen zu nutzen (Kaufmann 2021b). So wie unsere Gesellschaft heute von der finanziellen Unterstützung der F&E für Impfstoffe in früheren Jahrzehnten profitiert – immerhin sind die Seuchen von damals aus den Industrieländern verschwunden –, so können wir nachfolgende Generationen durch jetzt von uns getätigte Investitionen nachhaltig vor zukünftigen Bedrohungen schützen.

Interessenskonflikt

Der Autor ist Ko-Erfinder des BCG-basierten Tuberkulose-Impfstoffs VPM1002, der an die Vakzine Projekt Management GmbH, Hannover, und das *Serum Institute of India Ltd.*, Pune, Indien lizenziert wurde. Er ist weiterhin wissenschaftlicher Berater der *Innovative Injektionssysteme GmbH* der *LTS Lohmann Therapie Systeme AG*.

LITERATUR

Clemens, John/Holmgren, Jan/Kaufmann, Stefan H. E. et al. (2010): „Ten years of the Global Alliance for Vaccines and Immunization: challenges and progress". In: Nature Immunology 11(12), S. 1069–1072.

Kaufmann, Stefan H. E. (2020): „Erste klinische Tests im Mai - ‚Zweifelhaft, dass wir im September einen Corona-Impfstoff haben'". Cicero. https://www.cicero.de/innenpolitik/impfstoff-coronavirus-max-planck-institut-immunologe-stefan-kaufmann/plus, besucht am 5.2.2021.

Kaufmann, Stefan H. E. (2021a): COVID-19 und die Bedrohungen durch Pandemien. Wie sie entstehen und was wir dagegen tun müssen. Wiesbaden: Hessische Landeszentrale für politische Bildung.

Kaufmann, Stefan H.E. (2021b): IMPFEN. Grundlagen, Wirkung, Risiken. München: C.H. Beck Verlag. (Erscheinungsdatum: 12.05.2021)

Kaufmann, Stefan H.E. (2010): Wächst die Seuchengefahr? Globale Epidemien und Armut: Strategien zur Seucheneindämmung in einer vernetzten Welt (2. Aufl.). Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuchverlag.

Kaufmann, Stefan H.E. (2019a): „Highly affordable vaccines are critical for our continued efforts to reduce global childhood mortality". In: Human Vaccines & Immunotherapeutics 15(11), S. 2660–2665.

Kaufmann, Stefan H.E. (2019b): „Immunology's Coming of Age". In: Frontiers in Immunology 10, S. 1–13.

Müller-Jung, Joachim/Kaufmann, Stefan H. E. (2020): „Ende der Pandemie möglich? ‚Den idealen Impfstoff gibt es noch nicht'". Frankfurter Allgemeine Zeitung. https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/coronavirus/stephan-kaufmann-den-idealen-corona-impfstoff-gibt-es-noch-nicht-17067730.html?GEPC=s9&premium=0x89ef1edb541dc7f7d2037e343f3df59b, besucht am 5.2.2021.

Florian Kloß und Axel Brakhage

ANTIINFEKTIVE WIRKSTOFFE

Status Quo

Wirkstoffe gegen Krankheitserreger (v. a. Bakterien, Viren, Pilze) sind ein unverzichtbarer Stützpfeiler des Gesundheitswesens. Doch das vermehrte Auftreten neuer Erreger und multiresistenter Mikroorganismen erfordert die kontinuierliche Neuentwicklung von Therapeutika. Angesichts der fortschreitenden SARS-CoV2-Pandemie dominieren Infektionskrankheiten mehr denn je die öffentliche Diskussion. Sie lehren uns eindrucksvoll, dass Antiinfektiva systemrelevant für das soziale Gefüge der Gesellschaft und die gesamte Weltwirtschaft sind. Die Vorbereitung auf die Bekämpfung (Preparedness) von Infektionskrankheiten besitzt im gesamtgesellschaftlichen Kontext somit eine enorme strategische Bedeutung. Auf der anderen Seite ist aber auch offensichtlich, dass die Vorhaltung von Ressourcen für die Infektionsbekämpfung ein hoch spekulatives Geschäft ist, das aus kurzfristiger Sicht niemals profitabel sein kann.

Seit Jahrzehnten werden im Bereich Forschung und Entwicklung die Antiinfektiva vernachlässigt, und zwar vor allem aus kurzsichtigen ökonomischen Gründen. Viele der derzeit in der klinischen Praxis verwendeten Medikamente sind schon jetzt bei Problemkeimen nicht mehr wirksam, da die jahrzehntelange Anwendung zu Resistenzen geführt hat, die sich ungebremst global ausbreiten. Neben der Humanmedizin findet der weitaus überwiegende Einsatz von Antibiotika in der Tiermast statt, Antimykotika werden zudem intensiv im Pflanzenschutz eingesetzt. Diese Praxis hat Konsequenzen: Etwa 700.000 Infektionen mit resistenten Bakterien verlaufen jährlich tödlich – Tendenz steigend (O'Neill 2016). Der durch multiresistente Bakterien verursachte wirtschaftliche Schaden wird bis 2050 auf 100 Billionen US-$ prognostiziert (Jonas et al. 2017). Dabei sind Schäden durch pflanzenpathogene Mikroorganismen nicht mitgerechnet, die erhebliche Ernteverluste bei den für die menschliche Ernährung wichtigsten Pflanzen verursachen (Fisher et al. 2012). In Kenntnis dieser bedrohlichen Situation hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bereits im Jahr 2017 eine Liste von Erregern veröffentlicht, bei denen im Hinblick auf die Entwicklung neuer Wirkstoffe besonderer Handlungsbedarf besteht (World Health Organization 2017a). Drei Jahre später ist in der Forschung und frühen

Entwicklung die Wirkung der WHO-Empfehlungen zu erkennen (Theuretzbacher et al. 2019). Die geringen Gewinnmargen bei antibiotischen Produkte sind jedoch noch immer die Hauptursache dafür, dass größere Pharmaunternehmen hier nicht in Entwicklungsprogramme investieren. So werden Wirkstoffkandidaten momentan fast ausschließlich in kleinen und mittelständischen Unternehmen sowie akademischen Instituten entwickelt (The Pew Charitable Trusts 2020; World Health Organization 2017a). Für die nachfolgende klinische Entwicklung, Marktzulassung und Vermarktung verfügen diese Einrichtungen aber nicht über die notwendigen Mittel und Strukturen. Weitaus bedenklicher aber ist ein Trend, der sich in den vergangenen drei Jahren abzeichnete: Selbst Unternehmen, die neue Antibiotika erfolgreich bis zur Zulassung brachten, konnten dann für Produktion, Vermarktung und Vertrieb keine Investoren finden und gingen trotz erfolgreicher Entwicklung insolvent. Beispiele hierfür sind etwa Acheogen, Melinta Therapeutics oder Tetraphase, deren tragischem Schicksal vermutlich noch weitere Unternehmen folgen werden. Diese Entwicklung hat bereits eine Abwärtsspirale in Gang gesetzt, in der Investoren prinzipiell schon nicht mehr auf Innovationen im Antibiotika-Sektor setzen. Der Hauptgrund hierfür ist die unzureichende Refinanzierung über Verkaufszahlen in den ersten Marktjahren (Nielsen et al. 2019). Neue Präparate werden meist – aufgrund höherer Preise im Vergleich zu sehr günstigen etablierten Antibiotika – äußerst zögerlich von Ärzten verordnet. Dies ist im Interesse einer langfristigen Nutzbarkeit zwar geboten, jedoch gerade auch aus diesem Grund ökonomisch nicht attraktiv.

Wenn klassische Kapitalmodelle bei der Antibiotika-Entwicklung versagen, wie sollen dann zukünftig neue Wirkstoffe entwickelt werden? Die Beobachtung der vergangenen Jahre lässt klare Schlüsse diesbezüglich zu: 1. Anreize für frühe Entwicklungsprogramme erfordern zukünftig erhebliche Zufinanzierungen durch öffentliche Geldgeber oder nicht-gewinnorientierte Organisationen. 2. Späte Entwicklungsprogramme bis zur Vermarktung sind nur anreizfähig, wenn eine effektive Entkopplung der Gewinne von den Verkaufszahlen realisiert wird. Ein Schritt in diese Richtung wurde kürzlich durch die Einrichtung des Global AMR Action Fund im Juli 2020 realisiert, der zurzeit aus Investitionen der 24 größten biopharmazeutischen Unternehmen gespeist wird. Bis 2030 steht 1 Mrd. US-$ für Projekte zur Verfügung, die zu zwei bis vier Neuzulassungen führen sollen. Angesichts hoher Kosten (>500 Mio. US-$ pro Entwicklungsprogramm) und Ausfallrisiken bei der Wirkstoffentwicklung erscheint dieses Ziel sehr ambitioniert. In den USA ist mithin im Rahmen des PASTEUR-Acts die Implementation von Abnahmegarantien (Abonnements) für besonders innovative Antibiotika

geplant. Diese sollen den Entwicklern deutlich größere finanzielle Sicherheit für Neuzulassungen gewährleisten. Im Gespräch sind Einzelverträge bis zu 3 Mrd. US-$ über bis zu 10 Jahre verteilt, bei einem Gesamtvolumen von etwa 11 Mrd. US-$. Es bleibt zu hoffen, dass diesen Vorbildern ähnlich gestaltete Anreizmechanismen auch in der EU folgen werden (Gotham et al 2021).

Neue Antibiotika werden dringender benötigt denn je, doch es sind bei weitem nicht genügend neue therapeutische Ansätze in der Entwicklung. Obwohl sich die Situation bezüglich der Anzahl neuer Kandidaten in den vergangenen Jahren etwas verbessert hat, kann von Entspannung kaum die Rede sein. In den beiden vergangenen Dekaden wurden nur vier Vertreter neuer Antibiotika-Klassen eingeführt (zwei Antibiotika gegen grampositive Erreger und zwei gegen Tuberkulose). Zusätzlich kamen ein Antikörper gegen *Clostridium difficile* sowie ein neuartiger β-Lactamase-Inhibitor auf den Markt. Besonders bei den besorgniserregenden gramnegativen Erregern und auch Pilzen gibt es noch immer wenig grundlegende Innovationen: Alle bisherigen Erfolge beruhen auf systematischen Weiterentwicklungen längst bekannter Wirkstoffe, zumeist Naturstoffen (Die forschenden Pharma-Unternehmen 2020).

Die internationale Pipeline klinischer Entwicklungsprogramme ist in den letzten zehn Jahren kaum gewachsen, lediglich die Anzahl der Wirkstoffe in der frühen Entwicklung (Phase I) hat zugenommen (von elf im Jahr 2015 auf 21 im Jahr 2019). Von diesen Substanzen zeigen 13 eine anti-gramnegative Aktivität. Mindestens zwei neue Substanzklassen mit neuen Wirkmechanismen (z. B. Antivirulenz, FtsZ) sind unter diesen Wirkstoffen vertreten. Dieser positive Trend kann als Folge des globalen Ausbaus von Push-Incentives gewertet werden. Maßgeblich sind hier IMI (Brüssel, Belgien), Wellcome Trust (London, UK), BARDA (Washington DC, USA), GARDP (Genf, Schweiz), CARB-X (Boston, MA, USA), der *REPAIR Impact Fund* der *Novo Holdings* (Kopenhagen, Dänemark), die *TB Alliance* (New York, NY, USA) und die *Bill & Melinda Gates Foundation* (Seattle, WA, USA) zu nennen. Ein leicht positiver Trend kann zudem bezüglich hochinnovativer Wirkstoffe (neue Strukturklassen mit neuem Wirkmechanismus) beobachtet werden. Mindestens 21 Wirkstoffe gehören neuen Substanzklassen mit teilweise neuartigen Wirkmechanismen an (Butler & Paterson 2020; Lepore et al. 2019; The Pew Charitable Trusts 2020; U.S. National Library of Medicine 2020). Darunter sind jedoch nur drei Substanzen mit anti-gramnegativer Aktivität sowie drei neuartige β-Lactamase-Inhibitoren mit Potential in der Anwendung gegen gramnegative Problemkeime. Als besonders kritisch sind gramnegative Erreger

mit Metallo-β-Lactamase assoziierter Resistenz zu sehen, da deren Verbreitung die Wirksamkeit vieler Reserveantibiotika (Cephalosporine, Carbapeneme) ernsthaft gefährdet. Nur zwei solcher resistenzbrechender β-Lactamase-Inhibitoren sowie ein Monobactam haben innerhalb der nächsten fünf bis zehn Jahre eine Chance auf einen Markteintritt.

Neben klassischen auf „kleinen" Molekülen beruhenden Antibiotika werden weltweit alternative Ansätze verfolgt. So befinden sich derzeit 18 Vakzine gegen bakterielle Infektionen in Phase II und III, davon zwölf gegen Tuberkulose und nur zwei gegen gramnegative Erreger (*Shigella* und vier *Escherichia coli*-Serotypen) (Fisher et al. 2012). Weiterhin sind mindestens 17 therapeutische Antikörper und Konjugate aus Antikörpern und Wirkstoffen für bakterielle Infektionen in der zielgerichteten Entwicklung. Während in den klinischen Phasen hauptsächlich Wirkstoffe gegen *Staphylococcus aureus* (6) und *Pseudomonas aeruginosa* (2) assoziierte Infektionen anzutreffen sind, ist ein deutlicher Trend hin zu antigramnegativen Präparaten (*Acinetobacter baumannii, Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) bei den präklinischen Innovationen zu erkennen (Zurawski & McLendon 2020). Zudem wurde die Phagentherapie unter der Berücksichtigung moderner regulatorischer Anforderungen wiederbelebt und konzeptionell erheblich weiterentwickelt. Etwa 13 % aller präklinischen antimikrobiellen Programme weltweit beruhen auf Phagen, Lysinen und Modulatoren des menschlichen Mikrobioms (World Health Organization 2017a). Einige Phagenpräparate haben bereits die Schwelle zur klinischen Entwicklung überwunden (mindestens sechs Studien in den vergangenen drei Jahren).

Diese Entwicklung verdeutlicht, dass mindestens auf der Seite der zumeist öffentlich finanzierten Forschung ein Umdenken hin zu neuen Ansätzen stattfindet. Die Herausforderung der öffentlichen Forschung besteht nun darin, die erforderliche Kompetenz bei der Entwicklung innovativer antiinfektiver Therapeutika zu stärken und kontinuierlich auszubauen. Um den Anforderungen der Zukunft gerecht zu werden und um idealerweise den über 30 Jahre angehäuften technologischen Rückstand zu kompensieren, muss es auch Anreize für wissenschaftliches Personal geben, um dieses Feld langfristig innovativ auszugestalten. Dies ist keine leichte Aufgabe, da die wirtschaftlich-strategische Orientierung der Pharmaindustrie indirekt die Interessenlage öffentlicher Forschung beeinflusst. Die dauerhafte, d. h. unbefristete Sicherung eines erfahrenen Personalstamms innerhalb der öffentlich finanzierten Forschung ist daher dringend geboten, insbesondere da der Verlust an Experten (nur noch ca. 500 sind weltweit aktiv) eine kritische Masse bereits deutlich unterschritten hat.

In Deutschland widmen sich das *Deutsche Zentrum für Infektionsforschung* sowie das Konsortium InfectControl der Erforschung und Entwicklung neuer antiinfektiver Wirkstoffe. Die Landschaft aus Wirtschaftsunternehmen in diesem Sektor ist äußerst begrenzt (AiCuris, Lysando, Evotec).

Defizite

- *Innovationsmangel*: zu geringer Forschungseinsatz zur zielgerichteten Suche nach neuen Leitstrukturen, Entwicklungspipelines sind nicht ausreichend gefüllt.
- *Mangel an Experten*: Die Antiinfektiva-Entwicklung ist hochintegriert, Zentren zur Bündelung der Expertise gibt es kaum und Fachkräfte werden hier kaum noch ausgebildet.
- *Marktversagen*: Eine Refinanzierung der hohen Entwicklungskosten neuer Antibiotika ist kaum möglich, da hohe Absatzzahlen dem gesellschaftlichen Interesse entgegenstehen.
- *Risiko*: Nur eine von ca. 30 molekularen Leitstrukturen erreicht die Marktzulassung. Das hohe Risiko lässt sich nicht abbilden, wenn selbst erfolgreiche Antibiotika nicht profitabel sind.

Lösungsvorschläge

- Nachhaltige Förderung der öffentlichen Forschung in hochspezialisierten Antiinfektiva-Zentren (Priorisierung und Rationalisierung der Antibiotika-Forschung);
- Gezielte Förderung gemeinnütziger Organisationen und öffentlich-privater Partnerschaften zur Entwicklung neuer Antibiotika;
- Verstärkte Ausbildung und Akquise exzellenter Antiinfektiva-Spezialisten;
- Bildung und Stärkung von F&E-Fonds zur Finanzierung von Entwicklungsprogrammen (>1 Milliarde € pro Jahr nur für Deutschland);
- Einführung eines „Nachhaltigkeits-Zuschlags" zugunsten von F&E-Fonds von Medizinprodukten und Pharmaka, die auf wirksame Antiinfektiva angewiesen sind;
- Einführung eines stufenweisen, innovationsorientierten Belohnungssystems für die F&E von Präklinik bis zur Vermarktung;

- Entkopplung der Vergütung antiinfektiver Präparate von Verkaufszahlen (z. B. durch Garantien);
- Marktexklusivitäts-Gutscheine bei Auslauf des Patentschutzes innerhalb von zehn Jahren nach Markteintritt;
- Regulierung und hohe Besteuerung des Antibiotika-Einsatzes außerhalb der Humantherapie.

LITERATUR

Butler, Mark S./Paterson, David L. (2020): „Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019". In: The Journal of Antibiotics 73(6), S. 329–364.

Die forschenden Pharma-Unternehmen (2020): „Neue Antibiotika und Impfstoffe gegen Bakterien in Entwicklung". https://www.vfa.de/de/arzneimittelforschung/woran-wir-forschen/antibakterielle-pipeline.html, besucht am 13.08.2020.

Fisher, Matthew C./Henk, Daniel A./Briggs, Cheryl J. et al. (2012): „Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health". In: Nature 484(7393), S. 186–194.

Gotham, Dzintars/Moja, Lorenzo/van der Heijden, Maarten et al. (2021): „Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States". In: Health Policy 125(3), S. 296–306.

Jonas, Olga B./Irwin, Alec/Berthe, Franck Cesar Jean et al. (2017): Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. Washington, DC: World Bank Group, http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report, besucht am 5.2.2021.

Lepore, Cara/Silver, Lynn/Theuretzbacher, Ursula et al. (2019): „The small-molecule antibiotics pipeline: 2014–2018". In: Nature Reviews Drug Discovery 18(10), S. 739–739.

Nielsen, Travis B./Brass, Eric P./Gilbert, David N. et al. (2019): „Sustainable Discovery and Development of Antibiotics — Is a Nonprofit Approach the Future?". In: New England Journal of Medicine 381(6), S. 503–505.

O'Neill, Jim (2016): Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance.

The Pew Charitable Trusts (2020): „Tracking the Global Pipeline of Antibiotics in Development, April 2020". The Pew Charitable Trusts. https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2020/04/tracking-the-global-pipeline-of-antibiotics-in-development, besucht am 5.2.2021.

Theuretzbacher, Ursula/Outterson, Kevin/Engel, Aleks et al. (2019): „The global preclinical antibacterial pipeline". In: Nature Reviews Microbiology 18(5), S. 275–285.

U.S. National Library of Medicine (2020): „ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world". https://clinicaltrials.gov, besucht am 18.08.2020.

World Health Organization (2017): Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Genf: World Health Organization, https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/, besucht am 5.2.2021.

Zurawski, Daniel V./McLendon, Molly K. (2020): „Monoclonal Antibodies as an Antibacterial Approach Against Bacterial Pathogens". In: Antibiotics 9(4), S. 155.

Achim D. Gruber und Heribert Hofer

ONE HEALTH MIT FOKUS AUF NACHHALTIGKEIT

Status Quo: Vernetzung der Lebensräume

One Health steht für die Untrennbarkeit der komplex vernetzten Kausalzusammenhänge, welche die Gesundheit des Menschen, der Tierwelt sowie der globalen Geo- und Ökosysteme bestimmen. Bereits Hippokrates (460–370 v. Chr.) hat auf ähnliche Beziehungen hingewiesen, die seitdem ansatzweise zwar bekannt waren, jedoch weitgehend unberücksichtigt blieben. Menschliche Aktivitäten dominieren und bedrohen zunehmend sichtbar und global die biologische Vielfalt aller Organismen, insbesondere von Pflanzen und Wildtieren, deren natürliche Lebensräume, also unsere Lebensgrundlagen, und damit unsere Gesundheit. Entgegen des Trends zur Diversifizierung und Spezialisierung in der Wissenschaft soll das One-Health-Konzept zu einem besseren Verständnis und erhöhtem Bewusstsein dieser Abhängigkeiten führen und Kooperationen in Wissenschaft, Technologie, Gesundheitsvorsorge, Politik und Ökonomie fördern, um den Bedrohungen effektiver begegnen zu können. Dabei kommt der Nachhaltigkeit der Maßnahmen eine besondere Bedeutung zu, da die dafür zur Verfügung stehenden Ressourcen begrenzt sind und sie nur dann effektiv wirken können, wenn sie langfristig angelegt sind. Je früher geeignete Maßnahmen getroffen werden, desto wirkungsvoller und ressourcenschonender können sie sein.

Vier ausgewählte Problemfelder mit hohem Handlungsbedarf werden im Folgenden exemplarisch erörtert. Weitere relevante Themen werden in separaten Beiträgen dieses Bandes erwähnt, etwa die globale Verbreitung von Resistenzen gegen Antibiotika.

1. Emerging Zoonoses

Status Quo

Zwischen Tier und Mensch übertragbare Infektionskrankheiten (Zoonosen) durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze sind seit Jahrtausenden bekannt. Ein Beispiel ist die Tollwut. Rund 75 % aller Infektionskrankheiten des Menschen sind ursprünglich tierischen Ursprungs; darüber hinaus scheinen viele Autoimmunkrankheiten wie etwa Rheuma oder Multiple Sklerose als Spätfolgen solcher Infektionen zu entstehen. Seit gut 100 Jahren („Spanische Grippe" 1918, HIV 1980er Jahre (Feldmeier 2020)) und seit dem Zweiten Weltkrieg beobachten wir zunehmend zahlreiche neue regionale oder globale Ausbreitungen von hauptsächlich viralen Infektionen aus tierischen Reservoiren (Fledermäuse inkl. Flughunde, Raubtiere, Nagetiere, Menschenaffen). Aktuell sind etwa 40 zoonotische Virusarten mit Potenzial für Pandemien bekannt (BR24 2020).

Wildtier-Reservoire kommen in letzter Zeit vermehrt mit Menschen in Kontakt. Diese Zunahmen von Kontaktzonen erfolgen durch die Ausdehnung menschlich überformter Lebensräume (Urwaldrodungen, Urbanisierung) sowie durch menschliche Aktivitäten wie Jagd und Fleischverzehr (Ebola-Virus) oder Tourismus in zuvor unberührte Lebensräume. Die Übertragung erfolgt direkt oder über Vektoren, etwa Mücken oder Flöhe, aber auch durch Haustiere (Hendra-Virus: Pferde, Nipah-Virus: Schweine). Neue Kontaktzonen entstehen auch beim Handel von lebenden Tieren und deren Produkten (möglicherweise SARS-CoV-1, SARS-CoV-2). Viele dieser Übertragungsvorgänge sind noch unverstanden. Durch Lebensraumzerstörung, Verringerung der biologischen Vielfalt (Biodiversität) und Klimawandel verschieben sich Habitate von Reservoirtieren und Vektoren (etwa Mücken) und ändern komplexe Ökosystemprozesse, die weitere Erregerausbreitungen fördern. Globaler Handel mit Haustieren verbreitet zudem viele Zoonosen (Hunde: Tollwut, Herzwurm, Leishmanien, Augenwurm; Pferde: Hendra-Virus, Alphavirus-Enzephalitiden; Wiederkäuer: Q-Fieber, Tuberkulose, Reptilien: exotische Salmonellen).

Nach Überspringen auf den Menschen entwickelt ein Teil der Erreger eine Anpassung mit dynamischer Fortentwicklung und pandemischer Ausbreitung in der Globalbevölkerung (HIV, Influenza, SARS-CoV- 2). Es wird mit zunehmenden Risiken zukünftiger Epidemien und Pandemien durch derartige Emerging

Zoonoses gerechnet, da viele ihrer Ursachen und Quellen weiter fortbestehen oder sogar noch zunehmen werden.

Handlungsfelder

Das Risiko des Überspringens neuartiger Erreger auf Menschen kann durch Reduktion der Kontaktzonen vermindert werden, etwa über die Einrichtung konsequenter Schutzzonen bestehender Ökosysteme, Etablierung benachbarter Pufferzonen zu landwirtschaftlichen oder touristischen Nutzzonen und Beschränkung des Wildtierhandels. Lebensraumzerstörungen durch Rodungen, Abfackeln und Urbanisierung sollten unbedingt eingeschränkt werden. Grundsätzlich tragen alle Maßnahmen zur Begrenzung des Klimawandels und zum Schutz der Biodiversität dazu bei, neue Zoonosen zu reduzieren. In diesem Sinne ist Naturschutz auch Gesundheitsschutz.

Für bestehende und zukünftig unvermeidbare Kontaktzonen müssen Hygienekonzepte für den Umgang mit Tieren und den von ihnen stammenden Lebensmitteln etabliert werden. Eine globale Koordinierung und regionale Realisierung von Frühwarnsystemen (Diagnostik) und Maßnahmen zur Verhinderung von Ausbreitungen (Quarantäne, Lockdown) sind ebenso erforderlich wie die Etablierung schneller, preisgünstiger, flexibler und auf neue Erreger sofort justierbare Diagnostikverfahren sowie schnelle und antizipatorische Vakzine. Eine Pandemic Preparedness kann nur durch global vernetzte Notfallpläne in Wissenschaft, Politik, Gesundheitsvorsorge und Ökonomie erreicht werden.

Limitierungen

Wie konnte es nach den Erfahrungen mit HIV, SARS-CoV-1, Ebola und MERS-CoV zur SARS-CoV-2-Pandemie kommen? Eine Ursache ist der Umgang mit solchen Ausbrüchen: Es mangelt an durchsetzungsfähiger, globaler Koordination sowie aktuell an politischer Compliance und ökonomischer Handlungsbereitschaft relevanter Länder. Die Bedeutung und Handlungsmöglichkeiten von WHO und OIE scheinen – trotz gegenwärtiger Notwendigkeit – aktuell eher ab- als zuzunehmen. Eine zweite Ursache ist die systematische Vernachlässigung der Forschung zur Transmission von Erregern zwischen Wildtieren, Haustieren und dem Menschen. Die Mensch- und Nutztier-bezogene Fokussierung der

Erregerforschung dominiert auch bei One Health-Ansätzen, die somit systematisch Wildtiererreger vernachlässigt und Ursache für die bemerkenswerte Unkenntnis von Reservoirwirten in natürlichen Lebensräumen ist.

2. Klimawandel

Status Quo

Der Klimawandel wurde und wird bis heute zunächst vor allem als Anstieg der globalen Temperatur in den letzten hundert Jahren verstanden. Die Geschwindigkeit der weltweiten Erwärmung nimmt jedoch zu und übertrifft mit ihrer tatsächlichen Entwicklung in den letzten zwanzig Jahren selbst die kühnsten Befürchtungen aus möglichen Szenarien in Modellrechnungen zu Beginn des 21. Jahrhunderts. Neben dieser Änderung im Mittelwert steigt die Variabilität wichtiger klimarelevanter Phänomene. Beispiele dafür sind die Heftigkeit und der Umfang von Niederschlägen und nachfolgenden Überschwemmungen, die Häufigkeit und Stärke von Stürmen/Orkanen/Hurrikanen sowie die Länge und Intensität von Dürreperioden. Hinzu kommen die Erwärmung und Übersäuerung der Ozeane sowie das Schmelzen des Permafrostes, der Gletscher und des polaren Eises. Es besteht heute weitgehender Konsens, dass neben natürlichen Klimaschwankungen menschliche Aktivitäten in vielfacher Weise wesentlich dazu beitragen.

Durch seine vielfachen Gefährdungen der Stabilität vieler Ökosystemprozesse und damit der Lebensgrundlagen vieler Pflanzen und Tiere führt der Klimawandel im Kontext von One Health zu massiven Konsequenzen. Damit bedroht er auch landwirtschaftliche Erträge und Nahrungssicherheit, erhöht die Mortalität in Zeiten extremer Klimazustände sowie anderer Katastrophen und beeinträchtigt die globale Gesundheitsversorgung, nicht nur in den weniger entwickelten Ländern.

Handlungsfelder

Zu den wichtigsten Handlungsfeldern zählen die auf Nachhaltigkeit abzielende Reduktion der Nutzung fossiler Energiequellen und Treibhausgasemissionen, die Umstellung der Lebensmittelerzeugung (Ackerbau und Nutztierhaltung) sowie massive ‚Aufforstungen' im Sinne natürlicher Waldentwicklung. Auch kann

eine klimaangepasste, ressourcenschonende Stadtentwicklung mit Nutzung erneuerbarer Energien und neue Formen grüner Architektur sowie geschickter Kombination von „blauen und grünen Zonen" zur Vermeidung von Temperaturextremen und zur Luftverbesserung beitragen.

Den Handlungsfeldern stehen zahlreiche Limitierungen bei ihrer Umsetzung gegenüber, insbesondere der fehlende politische Wille, das allgemeine, aktuell wachstumsorientierte Wirtschaften konsequent auf eine Kreislauf-orientierte, ressourcenschonende Grundlage umzustellen, bei der die Entstehung von Treibhausgasen minimiert oder kompensiert wird. Es fehlt ein (möglichst globaler) Konsens in der Priorisierung und internationalen Koordination klimaschonender Maßnahmen. Dazu kommt eine weit verbreitete Unkenntnis der ineinandergreifenden komplexen Prozesse, die den Klimawandel vorantreiben.

3. Umweltverschmutzung

Status Quo

Umweltverschmutzung wird zu den stärksten existenziellen Bedrohungen der Gegenwart gezählt (Carrington 2017). Laut UN-Umweltagentur sterben jährlich 12,6 Mio. Menschen an den Folgen der Umweltverschmutzung. In Europa ist jeder achte Todesfall direkt oder indirekt darauf zurückzuführen (European Environment Agency 2020; Rueter 2017). Seit Beginn der industriellen Revolution vor etwa 200 Jahren werden durch menschliche Aktivitäten zahlreiche nichtnatürliche Stoffe (Xenobiotika) mit schädlicher (toxischer) Wirkung für Menschen, Tiere und Pflanzen erzeugt und freigesetzt. Ein Teil dieser Stoffe wird nur sehr langsam abgebaut, durch aerogenen, aquatischen, terrestrischen oder anthropogenen Ferntransport global verteilt und in spezifischen Depots akkumuliert. Dazu zählen insbesondere menschliche und tierische Nahrungsketten, die eine regelmäßige Aufnahme mit gesundheitlichen Auswirkungen nach sich ziehen. Die vielfachen Folgen von Umweltverschmutzungen umfassen in erster Linie diverse Toxizitäten bis zu Disruptionen der Homöostase ganzer Ökosysteme. Tatsächlich hat der Zusammenbruch solcher Nahrungsketten in natürlichen Lebensräumen, etwa durch den Verlust von Arten auf der obersten Nahrungsstufe (Beispiel Beutegreifer durch DTT), erst das Bewusstsein für die weit verzweigten und umfassenden Effekte der Umweltverschmutzung geschärft.

Zu den bedeutendsten Stoffen zählen Pestizide, Herbizide, Fungizide, Mineralöle und andere langlebige organische Stoffe (persistente, organische Schadstoffe, engl. POP), Feinstaub mit anhaftenden Schadstoffen, Arzneimittel wie Antibiotika und Hormone sowie Mikro- und Makroplastik. Ein anderer Teil xenobiotischer Stoffe wie Fluorkohlenwasserstoffe und andere Treibhausgase hat Auswirkungen auf das Klima und verändert dauerhaft viele Lebensräume, einschließlich menschlich überformter Lebensräume. Gleichzeitig werden durch menschliche Aktivitäten natürliche Stoffe wie Kohlendioxid, Stickoxide, Schwermetalle und Radioisotope mit nachteiligen Auswirkungen auf Gesundheit und Klima übermäßig erzeugt oder freigesetzt (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina 2019). Auch nächtliche oder übermäßige Beleuchtung (Lichtverschmutzung) sowie übermäßiger Lärm können nachteilige gesundheitliche Auswirkungen für Mensch, Tier und ganze Ökosysteme haben.

Umweltbelastungen können auch natürlichen Ursprungs sein, etwa die Gewässerbelastung durch Arsen oder Schwermetalle sowie Feinstaub durch Vulkanismus. Die Bedrohungen durch diese Quellen gelten jedoch als global vernachlässigbar.

Handlungsfelder

Zu den wesentlichen technologischen Handlungsfeldern zählen – je nach Stoffgruppe und technischen Möglichkeiten – die Reduktion von Synthese und Freisetzung, eine Stärkung des Stoff-Recycling, ein kontrollierter Abbau sowie die isolierende (contained) Endlagerung. Daneben können erhebliche Effekte durch einen Bewusstseinswandel mit Einfluss auf Kauf- und Konsumverhalten sowie die Entsorgungspraxis jedes Einzelnen erwartet werden. Konsumentenpreise müssen für alle Lebensgüter die tatsächlich entstehenden Folgekosten für Ressourcenverbrauch und Umweltbelastungen einschließen. Alle Maßnahmen können durch Änderung rechtlicher Rahmenbedingungen für Produzenten und Konsumenten unterstützt werden.

Limitierungen

Die effektive Bekämpfung von Umweltverschmutzung wird durch die fehlende Anwendung des Verursacherprinzips gehemmt, wonach die Beseitigung von Schäden durch die Verursacher zu erfolgen sei: Umweltverschmutzung spart

Kosten. Damit wird oft ein erheblicher Anteil der Folgen von Produktion und Einsatz von Lebensgütern auf die Umwelt ausgelagert und ist nicht im tatsächlichen Herstellungs- und Kaufpreis enthalten. So werden die Kosten der Beseitigung von Umweltschäden auf die Gemeinschaft abgewälzt (Externalisierung). Alternativ bestünde die Möglichkeit, im Sinne einer Vollkostenrechnung bei der Preisgestaltung alle Aufwendungen zu berücksichtigen, die zu einer Umweltneutralität führen könnten. Aktuell bestimmen jedoch fehlende Weitsicht, mangelnde Verantwortungsbereitschaft und zudem Ressourcenknappheit die Handlungsfelder, mit daraus resultierendem Mangel an Compliance vom Individuum bis zu komplexen gesellschaftlichen Systemen. Zusätzlich bestehen zahlreiche ungelöste technische Fragen, etwa wie Stoffablagerungen und Umweltschäden erfolgreich behoben werden können.

4. Verlust an biologischer Vielfalt (Biodiversität)

Status Quo

Zurzeit erfolgt in der Erdgeschichte das sechste Massensterben von Wildtieren, Pflanzen und anderen Organismen, mit Aussterberaten, die hundert- bis tausendfach über den Normalwerten vorheriger Aussterbeereignisse liegen. Ein Großteil aller von der Weltnaturschutzunion (IUCN) bewerteten Pflanzen-, Pilz- und Wildtierarten gelten als weltweit bedroht („Rote Liste"), auf nationaler Ebene zum Beispiel in Deutschland seit jüngstem ein Drittel aller Säugetierarten. Weniger offensichtlich sind der Verlust oder die Bedrohung zahlreicher landwirtschaftlich relevanter Anbausorten oder alter Nutztierrassen, der Verlust der genetischen Vielfalt in schrumpfenden Beständen von Organismen aller Art oder der Verlust zahlreicher Ökosystemdienstleistungen, die für die menschliche Nahrungssicherheit und Gesundheitsvorsorge essentiell sind. Beispiele solcher bedrohten Dienstleistungen sind die Bestäubung von Obst- und Nutzpflanzen durch Insekten, Fledermäuse und Raubtiere, Bodenaufbereitung, Samenverbreitung durch zahlreiche Säugetiere, die Kontrolle von Schädlingen und vieles mehr. Es verdichten sich die Hinweise, dass Lebensraumzerstörung, Lebensraumfragmentierung und Reduktion der Artenvielfalt in natürlichen Lebensräumen die Kontrolle der Bestände potentiell zoonotischer Erreger durch natürliche Feinde schwächen und ihre Übertragungswahrscheinlichkeit verbessern.

Handlungsfelder

Folgende Handlungsfelder im Sinne von „Naturschutz ist Gesundheitsschutz" sind aus der One-Health-Perspektive besonders wichtig: (1) Die Ausweisung von Schutzgebieten zur Rettung der wichtigsten Lebensräume in den Tropen und den Ozeanen, (2) die Einschränkung menschlicher Aktivitäten in Hotspots biologischer Vielfalt, (3) die konsequente Erfassung und Inwertsetzung der Ökosystemdienstleistungen, die durch natürliche Landschaften, Pflanzen, Pilze, Wildtiere und andere Organismen zum menschlichen Nutzen und Gesundheitsvorsorge generiert werden, (4) die Verbesserung der Nahrungssicherheit durch Entwicklung angepasster landwirtschaftlicher Produktionsmethoden, einschließlich der Minimierung des Lebensmittelabfalles und der Verluste während der Transportketten, sowie (5) die Reduzierung der globalen finanziellen Anreize für Raubbau.

Herausforderungen

Zu den größten Herausforderungen in der Umsetzung zählen die Unkenntnis der meisten Arten von Pflanzen, Pilzen, Tieren und Mikroorganismen und ihres Zusammenwirkens sowie die häufig jahrelange Verzögerung, mit der das schleichende Aussterben zahlreicher Arten festgestellt wird. Hier fehlen – ähnlich der Umweltverschmutzung – ein gesellschaftlicher Konsens und politischer Wille, den weitreichenden Formen der Externalisierung von Kosten durch Umweltschäden Einhalt zu gebieten. Fehlende Handlungsoptionen sind in unzähligen Teilbereichen erkennbar, etwa die fehlenden Möglichkeiten, Schutzgebiete auf hoher See und in der Tiefsee international verbindlich festzulegen.

5. Übergreifende Betrachtung zur Nachhaltigkeit

Viele Aktivitäten des Menschen wie Konsum, Ernährung und Reisen führen über komplex vernetzte Kausalzusammenhänge zu Bedrohungen unserer Gesundheit und Lebensqualität, der Gesundheit von Tieren, Pflanzen und Pilzen und der Integrität von Ökosystemen. Viele der angestoßenen Entwicklungen sind entweder irreversibel oder werden über sehr lange Zeiträume nachwirken. Die Globalisierung praktisch aller Aktivitäten führt für viele Risiken zu einer Verbreitung, die zu (1) einer Potenzierung der Schäden, (2) einer erschwerten

Bekämpfung und (3) langer Persistenz führt. Es gibt keine Refugien, auf die sich menschliche Aktivitäten dieses Ausmaßes nicht auswirken. Die Erkennung und Bewertung globaler Risiken sowie die Entwicklung und Umsetzung von Gegenmaßnahmen müssen global koordiniert und regional umgesetzt werden. Alle beteiligten Disziplinen wie Wissenschaften, Technologie, Gesundheitsvorsorge, Ökonomie und Politik müssen dafür stärker zusammenarbeiten. In der Bevölkerung wie bei Regierungen muss das Problembewusstsein für die Vernetzungseffekte im One-Health–Kontext geschärft werden, um die Verantwortungsbereitschaft zu erhöhen.

Warum ist das so?

Kurzfristige, persönliche und ökonomische Ziele werden gegenüber langfristigen, gemeinschaftsorientierten Zielen priorisiert, Erträge persönlich vereinnahmt und Kosten auf die Gemeinschaft abgewälzt. Dies wird durch schwache oder fehlende Governance (Fehlen eines funktionierenden Gemeinwesens) in zahlreichen Ländern befördert und durch die bisher fehlende Inwertsetzung menschlich genutzter Ökosystemdienstleistungen von Artenvielfalt und natürlicher Lebensräume unterstützt, die mindestens den gleichen finanziellen Wert wie das Bruttosozialprodukt der Menschheit insgesamt haben (Costanza et al. 1997). Darüber hinaus sinkt offenbar die Bereitschaft zur Übernahme globaler Verantwortung. Nach einem ersten Trend der Globalisierung schotten sich viele Staaten und Gesellschaften aktuell zunehmend ab (De-Globalisierung) und schwächen so die Wirksamkeit überregionaler Strukturen, die für eine Diagnostik und Maßnahmen benötigt würden. Dafür erforderliche Institutionen wie die UN, WHO und OIE sind wenig handlungsstark und werden aktuell weiter geschwächt. Das weltweite Leitprinzip eines ständigen Wirtschaftswachstums muss konsequent durch die Perspektive eines nachhaltigen (Kreislauf-) Wirtschaftens innerhalb planetarer Ressourcengrenzen ersetzt werden.

Unverzichtbar: Psychologische Grundlagen

Wir Menschen sind in adäquater Risikobewertung schwach: Singuläre Schockereignisse erhalten übersteigerte Aufmerksamkeit, während schleichende Risiken kaum wahrgenommen werden (Gigerenzer 2013). Unser Handeln folgt überwiegend einfachem Ursachen-Wirkungsdenken und wird durch

kurzfristige Zeithorizonte bestimmt. Unsere Fähigkeiten im Interpretieren und Vorausschauen von komplex vernetzten Mechanismen sind dagegen infolge der evolutionären und entwicklungsbiologisch begründeten Möglichkeiten unserer Gehirnfunktionen begrenzt. Doch wie weit geht unsere Lernkompetenz? Dafür ist die „Coronakrise" ein Lackmustest: Wenn in der Folge keine nationalen und globalen Anstrengungen substanziellen Ausmaßes erkennbar werden, schwinden die Hoffnungen für eine effektive Bekämpfung von schleichenden, jedoch deutlich folgeschwereren Bedrohungen wie dem Klimawandel, dem übermäßigen Ressourcenverbrauch, dem Verlust der Artenvielfalt und der Umweltverschmutzung.

LITERATUR

BR24 (2020): „Coronavirus: Woher kommen Zoonosen?". Gut zu wissen vom 11.04.2020 - 20:00 Uhr. https://www.br.de/nachrichten/wissen/coronavirus-woher-kommen-zoonosen,RvfTm1f, besucht am 5.2.2021.

Carrington, Damian (2017): „Global pollution kills 9m a year and threatens 'survival of human societies'". The Guardian. https://www.theguardian.com/environment/2017/oct/19/global-pollution-kills-millions-threatens-survival-human-societies, besucht am 5.2.2021.

Costanza, Robert/d'Arge, Ralph/de Groot, Rudolf et al. (1997): „The value of the world's ecosystem services and natural capital". In: Nature 387(6630), S. 253–260.

European Environment Agency (2020): EEA Report No 21/2019. Healthy environment, healthy lives: How the environment influences health and well-being in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union, https://www.eea.europa.eu/publications/healthy-environment-healthy-lives, besucht am 5.2.2020.

Feldmeier, Hermann (2020): „Nicht das erste Virus, das überspringt: Drei dramatische Beispiele von Krankheiten, die von Tieren kamen". Der Tagesspiegel. https://www.tagesspiegel.de/wissen/nicht-das-erste-virus-das-ueberspringt-drei-dramatische-beispiele-von-krankheiten-die-von-tieren-kamen/25752802.html, besucht am 5.2.2021.

Gigerenzer, Gerd (2013): Risiko: Wie man die richtigen Entscheidungen trifft (Hainer Kober, Übers.). München: Pantheon Verlag.

Jones, Kate E./Patel, Nikkita G./Levy, Marc A. et al. (2008): „Global trends in emerging infectious diseases". In: Nature 451(7181), S. 990–993.

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina (2019): Saubere Luft. Stickstoffoxide und Feinstaub in der Atemluft: Grundlagen und Empfehlungen.

Halle an der Saale: Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/Leo_Stellungnahme_SaubereLuft_2019_Web.pdf, besucht am 6.2.2021.

Rueter, Gero (2017): „UN-Umweltversammlung: Jeder vierte Mensch stirbt durch Umweltverschmutzung". Deutsche Welle. https://p.dw.com/p/2ojxX, besucht am 5.2.2021.

Taylor, Louise H./Woolhouse, M. E. J./Dye, C. et al. (2001): „Risk factors for human disease emergence". In: Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences 356(1411), S. 983–989.

Angelika Eggert und Annette Künkele

NACHHALTIGKEIT IN DER ONKOLOGIE: FOKUS ZELLULÄRE IMMUNTHERAPIEN

Status Quo

Krebs ist immer noch die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Wegen der zu erwartenden Alterung unserer Bevölkerung wird die Zahl der Erkrankten von heute 500.000 pro Jahr bis 2030 auf etwa 600.000 pro Jahr ansteigen. Mit der Nationalen Dekade gegen Krebs hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und weiteren Partnern ein grundlegendes Programm zur Krebsbekämpfung ausgerufen. Zukünftige Erfolge dürften sich nicht nur im Hinblick auf die Prävention, sondern insbesondere auch bei der Weiterentwicklung und Anwendung molekular gezielter Therapien sowie innovativer Immuntherapien einstellen. Mit neuartigen Gen- und Zelltherapien gibt es sogar eine revolutionäre Behandlungsoption für bestimmte Krebsarten.

Der Fokus der aktuellen Forschung ist, das patienteneigene Immunsystem möglichst effizient gegen Krebszellen zu mobilisieren, um so nachhaltige Therapieerfolge zu generieren. Bei Nierenkarzinomen und malignen Lymphomen stehen bereits vielversprechende immunonkologische Medikamente zur Verfügung (Choueiri et al. 2015; Heyman & Yang 2018; Motzer et al. 2015). Neben der Aktivierung von T-Zellen durch Checkpoint-Inhibitoren oder bispezifische Antikörper ist insbesondere die adoptive T-Zelltherapie eine erfolgversprechende Strategie (Heymach et al. 2018). Dabei werden T-Zellen über Leukapherese aus dem Blut des Patienten entnommen, um sie *ex vivo* gentechnisch zu modifizieren. Dies geschieht meist durch Ausstattung mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR), der sich gegen krebsspezifische Oberflächenproteine richtet. Nach der Re-Infusion der „scharf gemachten" T-Zellen in den Patienten werden diese bei Bindung an die passenden Antigene aktiv und vernichten die Krebszellen (CAR-TZelltherapie). Im Gegensatz zu konventionellen Tumortherapien handelt es sich damit um eine personalisierte, für den einzelnen Patienten maßgeschneiderte, lebende Therapie. Sie wird in der Regel nur einmalig verabreicht, weil sich die CAR-TZellen anschließend im Körper des Patienten vermehren.

So sind anhaltende, nachhaltige Effekte gegen bösartige Erkrankungen möglich (Buchholz et al. 2018; Heymach et al. 2018).

Die ersten Erfolge bei Patienten wurden 2010 erzielt (Kochenderfer et al. 2010). CAR-TZellen, gerichtet gegen das CD19-Antigen auf der Oberfläche von B-Zellen und ihren malignen Abkömmlingen, führten bei therapierefraktären Patienten mit akuten prä-BZell-Leukämien (ALL), chronischen lymphatischen Leukämien (CLL) oder B-Zellmalignomen zu einer beeindruckenden Remissionsrate von 30 bis 90 % (Singh & McGuirk 2020). Seit 2018 haben europäische Patienten Zugang zu den ersten beiden Therapien Tisagenlecleucel (Kymriah®) und Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®). Etwa die Hälfte der aktuellen CAR-TZellstudien basiert auf dem CD19-Antigen. Bei soliden Tumoren zeigen sich CAR-TZellen bisher deutlich weniger effektiv, weil sich viele ihrer Tumorantigene im Inneren der Zellen befinden und damit für CAR-TZellen nicht sichtbar sind. Ein weiteres Problem ist die Tumormikroumgebung, die über zahlreiche Immunabwehrmechanismen verfügt. Für eine erfolgreiche Immuntherapie müssen therapeutische TZellen diese Barriere überwinden. Dennoch sind auch bei soliden Tumoren viele laufende klinische Studien mit mehr als 20 verschiedenen tumorassoziierten Antigenen zu verzeichnen (Hartmann et al. 2017). In den kommenden Jahren ist mit Zulassungen neuer CAR-TZelltherapien im zweistelligen Bereich zu rechnen. CAR-TZellen gelten als neuartige Therapeutika, die in der EU über das PRIME-Verfahren beschleunigt zugelassen werden können.

In neueren Studien werden auch Zellen von gesunden allogenen Spendern anstelle autologer, vom Patienten selbst stammender Zellen eingesetzt. Bei allogenen Zellen müssen zusätzlich zur Einfügung eines geeigneten CAR-Gens allerdings auch Gene entfernt werden, welche die Zellen für den Patienten als „fremd" erkennbar machen und somit zu deren rascher Abstoßung oder zu einer Graft- versus Host-Erkrankung führen (Die forschenden Pharma-Unternehmen 2019). Solche Off-the-Shelf-CAR-TZellen wären für viele Patienten einsetzbar und könnten auf Vorrat produziert werden (Die forschenden Pharma-Unternehmen 2019).

Eine weitere Variante der adoptiven TZelltherapie ist die gentherapeutische Ausstattung mit passgenauen tumorspezifischen TZellrezeptoren (TCR-basierte TZelltherapie) (Li et al. 2019). Die TCRTs werden als nächste Generation von Zell-Therapien angesehen, da sie durch das erweiterte Spektrum potentieller Antigene möglicherweise noch breiter einsetzbar und mit geringeren Nebenwirkungen verbunden sein könnten.

Aktuelle Engpässe und Defizite

Neue Technologien für die leichtere Generierung antigenspezifischer TZellen, die Verfügbarkeit einer großen Auswahl potenzieller Ziel-Antigene und neue Strategien für ihre Identifizierung sowie ein immer besseres Verständnis der zugrundeliegenden Immun- und Toleranzmechanismen erlauben die Hoffnung auf eine erfolgreiche Zukunft der adoptiven TZelltherapie. Es gilt allerdings auch, bestehende Engpässe und Defizite zu beheben.

Auf der molekularen Ebene müssen noch viele Details über die komplexen Mechanismen des Immunsystems erlernt werden, bevor die meisten Krebsarten wirkungsvoll mit dem patienteneigenen Immunsystem bekämpft werden können. Vor allem müssen die Bedingungen identifiziert werden, welche die beste Wirksamkeit adoptiv transferierter TZellen bezüglich Überlebensdauer, Migration in das Tumorgewebe und Funktion garantieren und gleichzeitig eine gute Verträglichkeit für den Patienten ausweisen. Bislang erreichen nur sehr wenige der zahlreichen präklinischen Produkte klinische Marktreife. Das nächste EU Framework Program for Research & Innovation (2021–2027) ist ein erster Schritt in die richtige Richtung: Hier soll die finanzielle Förderung der Gen- und Zelltherapie eine hohe Priorität erhalten. Eine solche Anerkennung der Notwendigkeiten ist essentiell für die schnelle Translation zelltherapeutischer Innovation in die Klinik.

Auf der Ebene der Herstellungslogistik und ihrer regulatorischen Überwachung bestehen derzeit die meisten Defizite. Jedes CAR-TZellprodukt ist das Ergebnis eines hochgradig individualisierten, innovativen Herstellungs- und Versorgungsketten-Prozesses. Erforschung und Entwicklung der CAR-TZelltherapie erfolgten zunächst maßgeblich an Universitätsklinika in den USA. Derzeit investieren nicht nur akademische Zentren, sondern vor allem auch die pharmazeutische Industrie weltweit in großem Maßstab in die Entwicklung von CAR-TZelltherapien. Hierbei hinkt Europa allerdings um Jahre hinterher und zelluläre Immuntherapien sind bislang für viele europäische Patienten nicht zugänglich. Mehr als 85 % der weltweiten Studien (2019 mehr als 300 neue klinische Studien) finden in den USA oder in China statt. 2018 wurden beispielsweise in den USA 190 klinische CAR-TZell-Studien durchgeführt, in China 167, in Europa 33 und nur 6 davon in Deutschland (U.S. National Library of Medicine 2020).

Die verzögerte Entwicklung der zellulären Immuntherapie in Europa und in Deutschland ist vor allem durch einen mangelhaften Aufbau der notwendigen Herstellungsinfrastruktur (Flächen für Good-Manufacturing-Practise (GMP)) und hohe bürokratische Hürden bedingt. Kliniken schrecken vor den hohen Investitionskosten für adäquate GMP-Flächen zurück, so dass diese nur an wenigen Orten in Europa verfügbar sind. Die Pharmaindustrie kann die etablierten Wege der Medikamentenentwicklung bei hoch-individualisierten zellulären Produkten kaum nutzen, sondern ist auf akademische Kooperationen angewiesen. In den USA entstanden dazu sehr schnell effiziente Public-Private-Partnership (PPP) Modelle zwischen Industrie und akademischer Forschung, welche die erforderlichen hohen Investitionen in akademisch-getriebene Herstellungskapazitäten ermöglichten. In Europa und insbesondere in Deutschland gibt es diesbezüglich immer noch zu große bilaterale Berührungsängste.

Die Entwicklung adoptiver TZelltherapien bringt hohe Anforderungen an Herstellung, Logistik und Qualitätssicherung mit sich. Durch die hohe Variabilität der Produkte (Unterschiede durch patientenindividuelles Ausgangsmaterial, Transduktionseffizienz, Transgen-Expressionshöhe, Kopienzahl pro Zelle etc.) ist der Herstellungsprozess mit dem Ziel möglichst vergleichbarer Produkte teuer und anspruchsvoll. GMP-Leitlinien spezifisch für *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMPs), zu denen CAR- und TCR-basierte TZellprodukte gehören, wurden 2018 von der EU-Kommission implementiert (European Commission 2017). Trotz dieser europaweit harmonisierten Leitlinien und ebensolcher EU-Regularien für die Durchführung klinischer Studien (European Commission 2020) wird die Umsetzung dieser Prozesse durch regional unterschiedliche Auslegungen der regulatorischen Behörden erheblich erschwert. Derzeit sind beispielsweise für die Herstellung von CAR-TZellen in einigen Bundesländern immer noch Reinräume der Klasse B erforderlich, obwohl der Prozess längst automatisiert wurde und in geschlossenen Systemen stattfindet. Um mehr Krankenhäusern die Eigenproduktion von CAR-TZellen zu ermöglichen, muss unbedingt flächendeckend durchgesetzt werden, dass für geschlossene Systeme auch Reinräume der Klassen C oder D akzeptiert werden, wie bereits in einigen Bundesländern geschehen.

Auf der klinischen Ebene bestehen die größten Herausforderungen in der Identifikation qualifizierter Leistungserbringer, der Sicherung eines schnellen und flächendeckenden Zugangs zu adoptiven TZelltherapien und der Einführung adäquater Erstattungsmodelle. Die adoptive TZelltherapie ist nicht nur sehr arbeitsaufwändig, sondern auch klinisch schwer durchzuführen und mit großen

Nebenwirkungsrisiken bei vielen Patienten behaftet. Dabei handelt es sich um starke systemische Entzündungsreaktionen (Zytokinsturm) sowie neurologische Nebenwirkungen mit teilweise tödlichen Verläufen. Daher kann die Verabreichung solcher Therapien nur in spezialisierten Zentren erfolgen.

Bis Februar 2020 haben sich in Deutschland 27 Zentren für die qualitätsgesicherte CAR-TZelltherapie qualifiziert (Wörmann 2020). Dabei konnte ein praktisch flächendeckendes Angebot erreicht werden. Schon im Rahmen der Zulassung hatte die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) wegen der besonderen Anforderungen an das Therapie- und Nebenwirkungsmanagement die Durchführung der Therapie in spezialisierten Zentren gefordert (Wörmann 2020). In Deutschland begannen die forschenden Arzneimittelhersteller zunächst eigenständig mit der Qualifizierung von Zentren. Es ist aber nicht im Interesse der Qualitätssicherung, dass Unternehmen oder Krankenkassen die Entscheidung über die Leistungserbringer treffen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) haben daher frühzeitig die Rahmenbedingungen für eine rasche und qualitätsgesicherte Implementierung der CAR-TZelltherapie in der Regelversorgung vereinbart und Qualitätskriterien für die Selektion von Behandlungszentren definiert (DGHO 2020). Daraus resultierte ein 3-Säulen-Modell mit spezifischen Anforderungen an die zelltherapeutische, krankheitsspezifische und intensivmedizinische Kompetenz (DGHO 2020). Alle medizinischen Fachkräfte in den Zentren müssen für den Umgang mit der CAR-TZelltherapie speziell geschult werden, damit sie diese Therapien nach den hohen Qualitätsstandards verabreichen sowie Nebenwirkungen zuverlässig erkennen und vorausschauend behandeln können. Wichtig ist auch eine systematische wissenschaftliche Evaluation des tatsächlichen klinischen Nutzens zellulärer Therapien in nationalen oder europäischen Patienten-Registern.

Für intensiv vortherapierte Patienten mit schnell fortschreitenden Erkrankungen kann der rasche Zugang zu CAR-T-Zellen über Leben und Tod entscheiden (Siegmund-Schultze 2019). Die zeitnahe Therapie sollte für alle möglich sein, die davon profitieren könnten. Das aktuell größte Hindernis für die schnelle Anwendung der neuartigen Therapien sind immer noch die limitierten Herstellerkapazitäten. Immunzellen deutscher Krebspatienten müssen bislang für die gentechnische Aufarbeitung oft in die USA gesandt werden. Während innerhalb klinischer Zentren eine Herstellung von CAR-TZellen in 10 bis 14 Tagen möglich ist,

liegt der Umlaufprozess bei den kommerziellen Präparaten bei 30 bis 60 Tagen. Viele der Patienten können nicht so lange warten.

Die Art der Zusammenarbeit zwischen Kliniken und Herstellern ist neu und die Kosten für die Krankenkassen und die Solidargemeinschaft sind mit ca. 320.000 € pro einmaliger Medikamentengabe sehr hoch. Solange noch keine NUB-Entgelte (NUB = neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) mit den Kassenverbänden verhandelt sind, kämpfen die Kliniken bei jedem neuen Produkt mit dem Problem, zunächst unsichere Einzelanträge auf Kostenerstattung stellen zu müssen. Hier ist mehr Rechtssicherheit notwendig.

Zukünftig werden sich die Herausforderungen der Krebsimmuntherapie nicht nur darauf richten, neue Medikamente zu entwickeln und herzustellen, sondern eine nachhaltige Verbesserung der Behandlungserfolge muss auch über die Untersuchung optimaler Therapiekombinationen in klinischen Studien angestrebt werden. Immuntherapien können dabei nicht nur miteinander kombiniert werden (z. B. adoptive TZelltherapie plus Checkpoint-Inhibitor oder Antikörper), sondern auch mit konventionellen Behandlungsmethoden oder mit molekular gezielten Substanzen ein umfassendes Behandlungskonzept bilden.

Änderungsbedarf und Lösungsmöglichkeiten

Um den Zugang zu einer CAR- oder TCR-basierten TZelltherapie für alle Patienten in Europa sicherzustellen, sind eine EU-weite Kooperation und enge Handlungsempfehlungen für die zuständigen regulatorischen Behörden, aber auch für die anwendenden Kliniken erforderlich. Bestehende bürokratische Hürden bei der Entwicklung, Herstellung und Zulassung zellulärer Therapien müssen in enger Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen und klinischen Experten dringend abgebaut werden. Ein konsistenter Genehmigungsprozess ohne große regionale Interpretationsspielräume muss mindestens auf der nationalen Ebene implementiert werden. Die Förderung von Zugang und Bezahlbarkeit durch Ermöglichung unabhängiger akademischer Studien und eine bessere Balance öffentlicher und privater Interessen bei Marktzulassung, Preisgestaltung und Kostenerstattung ist essentiell. Langfristiges Ziel ist die Verfügbarkeit ausreichender Mengen humaner TZellen mit beliebiger Spezifität für den klinischen Einsatz bei allen geeigneten Patienten innerhalb von ein bis zwei Wochen.

Universitätsklinika müssen in die Lage versetzt werden, die bestehenden Versorgungslücken zu schließen. Insbesondere für Erkrankungen, für die noch kein kommerzielles Produkt zugelassen ist, müssen Innovationszentren in Zukunft rechtssicher und wirtschaftlich tragbar Zelltherapeutika selbst herstellen können. Universitätskliniken besitzen die dafür notwendige Infrastruktur und das Know-how. Sie stellen seit vielen Jahren Therapeutika auf hohem Qualitätsniveau her. So können lange Transporte zellulärer Produkte vermieden und die mehrwöchige Zeit für die Herstellung verkürzt werden. Zudem werden so akademisch initiierte Studien finanziell durchführbar. Dies wäre auch eine geeignete Strategie, der exorbitanten Preisentwicklung bei neuen Medikamenten entgegenzuwirken.

In der klinischen Routineanwendung muss der Gesetzgeber für diese extrem teuren Medikamente dringend die zeitliche Lücke zwischen Marktzulassung und Erstattungsanspruch der Krankenhäuser schließen. In der Vergangenheit haben Kliniken ihren Patienten Innovationen häufig auch ohne gesicherte Kostenerstattung angeboten. Bei den neuen Zell- und Gentherapien ist das finanzielle Risiko für die Kliniken jedoch zu hoch, um in Vorleistung gehen zu können. Sie benötigen dafür direkt nach der Zulassung Erstattungssicherheit, um den Patienten diese Therapieoption schnell und ohne hohen Bürokratie- und Genehmigungsaufwand zugänglich machen zu können.

In Deutschland ist es innerhalb vergleichsweise kurzer Zeit an vielen Zentren gelungen, geeignete Bedingungen für die Anwendung von CAR-TZellen in der klinischen Routine aufzubauen, auch wenn der administrative und medizinische Aufwand hoch ist. Die Einführung eines harmonisierten Weiterbildungs-Curriculums für alle beteiligten Berufsgruppen mit Vorgaben für erforderliche Kompetenzen und Qualifikationen in der Patientenversorgung ist eine geeignete Maßnahme, um den Status Quo weiter zu verbessern.

Es gibt vor allem Optimierungsbedarf bei der Stärkung der unabhängigen, akademischen klinischen Forschung in Deutschland und Europa. Gründe für die bestehenden Entwicklungsverzögerungen liegen in der bislang unzureichenden kritischen Masse an Forschungsaktivitäten, im limitierten Aufbau von und Zugang zu Herstellungskapazitäten, in gravierenden Wissenslücken im Technologietransfer an akademischen Zentren und in der mangelhaften Förderung klinischer ATMP-Studien (Duda et al. 2014; Rietschel et al. 2015). Um diese Limitationen adäquat zu adressieren und nachhaltige Erfolge in der Therapie von Krebspatienten zu erzielen, ist eine politische und finanzielle Unterstützung im Aufbau von

Forschungszentren für zelluläre Therapien, die den kompletten translationalen Bogen von der Grundlagenforschung über die GMP-Produktion bis zur klinischen Forschung spannen können, zwingend und dringend erforderlich.

LITERATUR

Buchholz, Christian J./Hartmann, Jessica/Schüßler-Lenz, Martina et al. (2018): „CAR-T-Zell-Therapie: Aussichten und Risiken". In: Dtsch Arztebl International 115(7), S. 38.

Choueiri, Toni K./Escudier, Bernard/Powles, Thomas et al. (2015): „Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma". In: New England Journal of Medicine 373(19), S. 1814–1823.

DGHO (2020): CAR-T-Zelltherapie. Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland. Stand 5/2020. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-status-20200722.pdf, besucht am 5.2.2021.

Die forschenden Pharma-Unternehmen (2019): „Die Zukunft der T-Zell-Therapien". https://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/forschung/zukunft-der-t-zell-therapien.html, besucht am 5.2.2021.

Duda, G. N./Grainger, D. W./Frisk, M. L. et al. (2014): „Changing the Mindset in Life Sciences Toward Translation: A Consensus". In: Science Translational Medicine 6(264), S. 264cm212–264cm212.

European Commission (2017): EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Brüssel: European Commission, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf, besucht am 5.4.2021.

European Commission (2020): The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 10 – Guidance documents applying to clinical trials. Clinical Trials Regulation (EU)No 536/2014. Brüssel: European Commission, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.pdf, besucht am 5.4.2021.

Hartmann, Jessica/Schüßler-Lenz, Martina/Bondanza, Attilio et al. (2017): „Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts". In: EMBO Molecular Medicine 9(9), S. 1183–1197.

Heymach, John/Krilov, Lada/Alberg, Anthony et al. (2018): „Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology". In: Journal of Clinical Oncology 36(10), S. 1020–1044.

Heyman, Benjamin/Yang, Yiping (2018): „New developments in immunotherapy for lymphoma". In: Cancer Biology & Medicine 15(3), S. 189.

Kochenderfer, James N./Wilson, Wyndham H./Janik, John E. et al. (2010): „Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19". In: Blood 116(20), S. 4099–4102.

Li, Dan/Li, Xue/Zhou, Wei-Lin et al. (2019): „Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy". In: Signal Transduction and Targeted Therapy 4(1).

Motzer, Robert J./Escudier, Bernard/McDermott, David F. et al. (2015): „Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma". In: New England Journal of Medicine 373(19), S. 1803–1813.

Rietschel, Ernst Th./Bruckner-Tuderman, Leena/Schütte, Georg et al. (2015): „Moving medicine forward faster". In: Science Translational Medicine 7(277), S. 277ed272–277ed272.

Siegmund-Schultze, Nicola (2019): „CAR-T-Zellen: Hoffnung und Hype". In: Dtsch Arztebl International 116(49), S. 2303.

Singh, Anurag K./McGuirk, Joseph P. (2020): „CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy". In: The Lancet Oncology 21(3), S. e168–e178.

U.S. National Library of Medicine (2020): „ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world". https://clinicaltrials.gov, besucht am 18.08.2020.

Wörmann, Bernhard (2020): „Struktur von CAR-T-Zell-Zentren". 34. Deutscher Krebskongress, Berlin, 19. Februar 2020. https://dkk.conference2web.com/#!contentsessions/42254, besucht am 5.2.2021.

NACHHALTIGKEIT IN DER MEDIZINISCHEN VERSORGUNG

Lothar H. Wieler

VOM UMGANG MIT PANDEMIEN

Zusammenfassung

Die aktuelle COVID19-Pandemie belegt eindrücklich, dass die Warnungen eindrücklich, dass die Warnungen vieler Forschender und Verantwortlicher vor den Auswirkungen vor den Auswirkungen einer Pandemie mit einem hochkontagiösen Infektionserreger realistisch waren – und uns allen muss bewusst sein, dass dies nicht die letzte Pandemie gewesen sein wird, die unsere Welt trifft. Weiterhin hat diese Pandemie ebenfalls die Befürchtungen bestätigt, dass die Welt nicht adäquat auf Pandemien vorbereitet ist (Global Preparedness Monitoring Board 2019; Nuclear Threat Initiative et al. 2020). In diesem Beitrag werden Strukturen und Ressourcen genannt, die aktuell die Welt – mit Fokus auf Deutschland sowie das Robert Koch-Institut – nutzt, um eine solche historische Herausforderung zu meistern. Das Fazit ist ebenso einfach wie komplex: Eine Pandemie kann eben nicht nur durch die drei Säulen des Gesundheitssystems (Öffentlicher Gesundheitsdienst, ambulante und stationäre Versorgung), sondern nur durch eine gesamtgesellschaftliche solidarische Anstrengung gemeistert werden. Dazu benötigt es nachhaltige und hinreichend finanzierte Fachexpertise, Strukturen, ein hohes Bildungsniveau und eine gute Governance. Ohne Vertrauen in die involvierten Institutionen, Wissenschaftler und Entscheidungsträger kann eine Pandemie nicht erfolgreich bekämpft werden. Zudem wird dem Öffentlichen Gesundheitsdienst endlich die Aufmerksamkeit und Wertschätzung geschenkt, die er seit langem verdient. Ohne die Arbeit der Gesundheitsämter vor Ort ist eine Eindämmung nicht möglich – und dies ist neben der zentralen Achtsamkeit der Mitbürgerinnen und Mitbürger durch Einhalten der AHA-Regel (Abstand halten, Hygieneregeln beachten, Masken tragen) die zweite zentrale Säule, die uns vor einer unkontrollierten Ausbreitung von SARS-CoV2 schützt.

Eine Pandemie wird als eine Epidemie definiert, „die sich über ein sehr weites Gebiet erstreckt, internationale Grenzen überschreitet und in der Regel eine große Zahl von Menschen betrifft" (Porta 2014). Für das Management einer Pandemie ist also nicht nur die Resilienz eines nationalen Gesundheitssystems und seiner lokalen Behörden entscheidend, sondern auch die internationalen Kommunikationswege und supranational entwickelte Handlungsstrategien, wie der seit den 1990er Jahren durch die WHO entwickelte und fortlaufend adaptierte Plan für das Risikomanagement einer globalen Influenza-Pandemie (World Health Organization 2017b). Die zentrale globale Rahmenvereinbarung zu Management und Koordination von Infektionsepidemien sind die *Internationalen Gesundheitsvorschriften* (IGV), deren aktuelle Fassung 2005 von der jährlich stattfindenden Weltgesundheitsversammlung (*World Health Assembly* der WHO) ratifiziert wurde. Somit bestehen klare Rahmenbedingungen für nationale Vorbereitungen inklusive der Pandemiepläne.

Im Fokus des folgenden Beitrags stehen die formellen, institutionellen sowie fachlichen medizinischen und biomedizinischen Voraussetzungen zur Bewältigung einer Pandemie. Tatsächlich aber möchte ich explizit betonen, dass ohne ein entsprechendes Bildungsniveau der Bevölkerung und eine gute Governance der jeweiligen Staatsführungen auch gute fachliche und institutionelle Voraussetzungen kein Garant dafür sind, eine Pandemie adäquat bewältigen zu können. Ohne Vertrauen in die handelnden Akteure kann eine Pandemie nur bedingt erfolgreich eingedämmt werden. Eine Voraussetzung für derartiges Vertrauen sind neben fachlicher Expertise und hinreichender Ressourcen Forschungsagenden von Nationen, in denen über die Integration verschiedener Disziplinen hinweg (Interdisziplinarität, also die Kombination verschiedener Wissenschaftsdisziplinen) eine Transdisziplinärität gelebt wird, also der zusätzliche Einbezug von Interessengruppen/Stakeholdern in die jeweiligen Forschungsprozesse. Transdisziplinärität ist eine *conditio sine qua non* insbesondere für eine erfolgreiche Nachhaltigkeits- und Resilienzforschung (Adler et al. 2017). Daher ist neben fachlichen und finanziellen Ressource eine hinreichende Transdisziplinärität die entscheidende Voraussetzung für die Bewältigung derart gesellschaftlich einschneidender Ereignisse. In Deutschland wird dieser Forschungsansatz im Bereich der Infektionsforschung aktuell wirkmächtig lediglich vom Forschungskonsortium InfectControl2020 (Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V. & Hans-Knöll-Institut 2020) konzeptionell gelebt. Dem Anspruch der Transdisziplinarität trägt ebenfalls das

Zukunftsforum Public Health Rechnung, welches vor wenigen Jahren auf Initiative u. a. des Robert Koch-Instituts gegründet wurde.

Wir haben in den letzten Jahrzehnten immer wieder erleben müssen, dass sich die Bekämpfung von Epidemien initial auf rein biomedizinische Maßnahmen konzentriert, obwohl die Umsetzung von Maßnahmen ja nur gelingen kann, wenn die Betroffenen, also die Bevölkerung des Landes, diese verstehen und akzeptieren. Daher sind zusätzlich insbesondere die Sozial- und Verhaltenswissenschaften einzubeziehen. Ein zentraler Aspekt ist als immense Herausforderung die Risiko- und Krisenkommunikation. Diese Wissenschaftsbereiche müssen daher ebenfalls intensiv gefördert und ausgebaut werden, denn nur wenn es gelingt, Schutzmaßnahmen im gesamtgesellschaftlichen Kontext plausibel zu begründen und zu vermitteln, kann eine Pandemie bewältigt werden.

Eine weitere Vorbemerkung betrifft das deutsche Gesundheitssystem: Hinlänglich wahrgenommen werden die beiden Säulen der ambulanten und stationären Versorgung, in die in Deutschland mittlerweile pro Jahr weit über 300 Milliarden € fließen. Hingegen fand die dritte Säule, der Öffentliche Gesundheitsdienst, sowohl in der medialen Berichterstattung als auch in medizinischen Fachkreisen bislang wenig Beachtung. Die fundamentale Bedeutung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, dessen Fachlichkeit ja weit mehr Facetten als nur den Infektionsschutz umfasst, wird im Rahmen der aktuellen COVID19-Pandemie jedoch wie im Brennglas sichtbar. Ohne die generischen Maßnahmen des Infektionsschutzes – Prävention durch Hygiene, Quarantäne und Isolierung – stünden wir in der COVID-19-Pandemie, bei aktuell noch geringer natürlicher Immunität der Bevölkerung gegen SARS-CoV2 und noch begrenzter Verfügbarkeit von Impfstoffen und spezifischer Therapieoptionen, auch nicht ansatzweise so gut da. Kontaktnachverfolgung, Quarantäne (Absonderung von Ansteckungsverdächtigen) und Isolierung (Absonderung von Infizierten und Erkrankten) sind die grundlegende Basis der Bekämpfung von Epidemien, denn Infizierte und Ansteckungsverdächtige, die eben keine weiteren Kontakte haben, stellen in der Quarantäne und Isolierung kein Ansteckungsrisiko für weitere Personen dar. Wir müssen befürchten, dass wir auch zukünftigen Ausbruchsgeschehen, die durch neue Erreger verursacht werden, zunächst nur diese generischen Werkzeuge werden entgegenhalten können. Auch wenn sie unspezifisch sind, können diese Maßnahmen zukünftige Ausbrüche effizient unterbinden; sie bilden im Zusammenspiel mit dem verantwortungsvollen Verhalten unserer Mitbürgerinnen und Mitbürger (Abstand

halten, Hygieneregeln beachten, Alltagsmasken tragen) die Basis der Pandemiebewältigung in unserem Land.

Zur differenzierten Betrachtung und vor dem Hintergrund der aktuellen SARS-CoV2-Pandemie darf weiterhin das Konzept des *Burden of Disease*, der Krankheitslast, nicht außer Acht gelassen werden. Vor dem Hintergrund der akuten Belastung durch die pandemische Ausbreitung eines Infektionserregers kann leicht die kontinuierliche Last durch nicht übertragbare Krankheiten in den Hintergrund geraten. Gemäß den Schätzungen aus der jüngsten *Global Burden of Disease Study* werden die Hauptursachen der Krankheitslast weltweit immer ähnlicher. An erster Stelle für durch Krankheit oder vorzeitigen Tod verlorene Lebensjahre wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen festgestellt, gefolgt von Tumorerkrankungen, Erkrankungen von Müttern und Neugeborenen sowie Atemwegsinfektionen und Tuberkulose (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018). Übertragbare- und nicht übertragbare Krankheiten sind dabei von den Ursachen und Wechselwirkungen her eng miteinander verbunden. Analog zu den Untersuchungen der Globalen Krankheitslast hat die WHO für das Jahr 2019 als größte Bedrohungen für die weltweite Gesundheit Luftverschmutzung und Klimawandel sowie nicht übertragbare Krankheiten definiert (World Health Organization 2020).

Generell gilt, dass die Dynamik der Ausbreitung von Infektionskrankheiten durch Bevölkerungswachstum, Urbanisierung, Alterung, Migration, internationale Handels- und Reiseverbindungen, Flugverkehr und die Adaptation von Mikroorganismen weltweit zunimmt (Heesterbeek et al. 2015). Ausbrüche der jüngeren Vergangenheit wie SARS 2003, Influenza 2009, EHEC 2011, MERS CoV 2012 oder Ebola 2014/15 zeigen die unterschiedliche Resilienz von Gesundheitssystemen, die auf Prävention und Preparedness basiert, der Vorbereitung und Einsatzbereitschaft von Menschen, Maßnahmen und Prozessen. Die „stille" Pandemie der antibiotikaresistenten bakteriellen Infektionserreger darf hier nicht unerwähnt bleiben, denn sie steht in der Regel nur bei akuten Ausbrüchen im Fokus, tatsächlich aber stellt sie eine enorme und kontinuierlich zunehmende *Burden of Disease* dar (Cassini et al. 2019).

Infektionsepidemiologische Krisen lassen stets die zentrale Bedeutung der Überwachung sichtbar werden und führen in der Regel zum Ausbau digitaler Anwendungen. Dazu gehört, dass Schwellenwerte für Ausbruchssignale festgelegt, Signale bewertet werden und niedrigschwellig eine standardisierte

Risikobewertung durchgeführt wird. Im klassischen Sinne handelt es sich um eine kontinuierliche Lagebewertung, die desto fundierter ist je exakter die entscheidenden Indikatoren erhoben und bewertet werden können. Ist eine epidemiologische Lage von nationaler Tragweite eingetreten, werden zu ihrer Bewältigung Krisenstrukturen aktiviert, Aufgaben priorisiert und Risikobewertungen repetitiv durchgeführt. Auf der Grundlage zu identifizierender und zu generierender Evidenz müssen Empfehlungen erarbeitet und zielgruppenspezifisch kommuniziert, Infektionsschutzmaßnahmen ggf. angepasst und implementiert und die Gewährleistung der medizinischen Versorgung überwacht werden.

Die Lagebewertung einer Pandemie umfasst drei Bereiche, und zwar zum einen die Dynamik der Infektionen; hier werden üblicherweise Meldezahlen genutzt, mit denen Inzidenzen erfasst und berechnet werden können. In der aktuellen Pandemie werden z. B. verschiedene Schwellenwerte der 7-Tage Inzidenz genutzt. Weiterhin ist der Infektionsverlauf z. B. durch den R-Wert gekennzeichnet, einen Schätzwert, der ein Maß dafür ist, wie viele Personen durchschnittlich von einem Infizierten angesteckt werden, wenn keine Infektionsschutzmaßnahmen getroffen werden (Ro). Diese Daten kann man auf einzelne geographische Bereiche getrennt beziehen. Weiterhin sollte die diagnostische Testung einbezogen werden; hier spielen die Teststrategie als auch die Positivenanteile eine Rolle. Die WHO gibt als Schwellenwert einen Anteil von 5 % an. Der zweite wesentliche Aspekt ist die Krankheitsschwere. Hier sind sowohl der Manifestationsindex (Zahl jener Infizierten, die erkranken) als auch die Schwere der Erkrankung, die Langzeitfolgen der Infektionen bis hin zur Letalität wichtige Kennzahlen. Ebenso ist es wichtig, jene Bevölkerungsgruppen zu erfassen, die ein besonderes Risiko für schwere Krankheitsverläufe tragen. Als dritter Bereich ist die Kapazität der drei o. g. Säulen des Gesundheitssystems zu sehen. Ist einer der Bereiche überlastet, kann die Pandemie nicht mehr vollumfänglich kontrolliert werden. Sobald die Gesundheitsämter Infektketten nicht mehr vollständig nachvollziehen können, wird es neue Ausbrüche geben, und im Falle der COVID19-Pandemie stellen aufgrund des Manifestationsorgans Lunge neben den Intensiv- insbesondere die Beatmungskapazitäten eine wichtige Größe dar.

Der Verlauf einer Epidemie oder Pandemie wird im Wesentlichen in vier Phasen unterteilt. Diese Phasen sind: Vorbereitung, Früherkennung, Krisenreaktion, Erholung. Diese lassen sich nicht strikt voneinander trennen, da die Entwicklung einer Lage dynamisch ist und die Übergänge fließend verlaufen. Maßnahmen werden entsprechend der jeweiligen Situation ergriffen und unterscheiden

sich hinsichtlich des Angriffspunkts, der gewählten Strategie und des avisierten Ziels. Zunächst konzentriert man sich auf die Eindämmung von Ausbrüchen (Containment) und den Schutz vulnerabler Gruppen (Protection). Dieser Fokus wird während der gesamten Pandemie nicht außer Acht gelassen. Hält das Infektionsgeschehen an, werden Maßnahmen zur Folgenminimierung (Mitigation) ergriffen, durch die schwere Krankheitsverläufe und eine Überlastung der Versorgungssysteme vermieden werden sollen. In der Erholungsphase (Recovery) können der Lage entsprechend Maßnahmen gelockert oder ausgesetzt werden, und die Ergebnisse einer Evaluation des gesamten Verlaufs fließen zykloid in Prävention und Preparedness für zukünftige Ausbruchsgeschehen ein (Robert Koch-Institut 2017).

Generell ist für eine effektive Bekämpfung von Infektionskrankheiten ein gutes Zusammenwirken aller politischen und fachlichen Ebenen ausschlaggebend. Rechtsgrundlage sind in Deutschland das Infektionsschutzgesetz (IfSG), die Verwaltungsvorschrift zur IfSG-Koordinierung, die Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) sowie das IGV-Durchführungsgesetz. Sollte der Katastrophenfall ausgerufen werden, sind das Grundgesetz mit Artikeln zum Spannungs- und Verteidigungsfall sowie zu Rechts- und Amtshilfe im Katastrophenfall und das Zivilschutz- und Katastrophenhilfegesetz die Grundlage.

Bei überregionalen Ausbruchsgeschehen ist in Deutschland das Robert Koch-Institut (RKI) als obere Bundesbehörde des Bundesministeriums für Gesundheit für die Informationsverarbeitung sowie für die Kommunikation und Koordination zuständig. Zur Informationsverarbeitung gehören die Generierung, Erhebung, Analyse und Bewertung von Daten, die Durchführung von Ausbruchsuntersuchungen und die Erarbeitung von Empfehlungen. Kommunikation und Koordination verlaufen sowohl horizontal und vertikal als auch national und international. Für die Bewertung der komplexen wissenschaftlichen Zusammenhänge im Hinblick auf die Datenerhebung und -analyse, die sich im Rahmen einer Pandemie ergeben, ist neben der hohen wissenschaftlichen Expertise auch die detaillierte Kenntnis der Umsetzungsstrukturen und rechtlichen Rahmenbedingungen von entscheidender Bedeutung. Zudem müssen die Empfehlungen praktikabel sein.

Das RKI meldet die Daten zur Infektionsepidemiologie an die europäische Behörde, das *European Center for Disease Control* (ECDC) und an die Weltgesundheitsorganisation (WHO). Ein regelmäßiger Informationsaustausch erfolgt

über die webbasierte Plattform EWRS (Early Warning and Response System), auf der ECDC, EU-Kommission sowie EU- und weitere Staaten des europäischen Wirtschaftsraums miteinander vernetzt sind. Zwischen den WHO-Ländern werden Informationen über die streng gesicherte Plattform EIS (Event Information Site) ausgetauscht, auf die die nationalen Ansprechpartner (National Focal Points) im Fall von IGV-relevanten Ereignissen zugreifen.

Zur Überprüfung der Strukturen für die Durchsetzung der IGV empfiehlt die WHO zusätzlich zur jährlichen, verpflichtenden Selbstauskunft zur Bewertung der Kapazitäten eines Landes, Gesundheitsrisiken vorzubeugen, diese zu erkennen und schnellstmöglich darauf zu reagieren, die freiwillige Durchführung einer sogenannten Joint External Evaluation (JEE). Deutschland hat sich im Jahr 2019 erstmals einer JEE unterzogen und sich von der WHO und externen Expertinnen und Experten aus anderen Ländern beraten lassen. Die vier Hauptkomponenten des IGV-Monitoring und Evaluation-Framework (MEF) der WHO sind die verpflichtenden jährlichen Fragen (SPAR), After Action Reviews (AAR), Simulationsübungen (SimEx) und die JEE (Robert Koch-Institut 2020b).

Eine weitere sehr erfolgreiche operative Struktur ist das bereits im Jahr 2000 gegründete *Global Outbreak Alert & Response Network* (GOARN), das bei der WHO in Genf angesiedelt ist und als Netzwerk von mehr als 200 Partnern Länder weltweit bei der Bekämpfung von Krankheitsausbrüchen unterstützt. Beteiligt sind unter anderem die US-amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention*, *Public Health England*, UNICEF, *Ärzte ohne Grenzen* sowie auch das RKI. Das RKI wurde 2019 zum weltweit ersten WHO Collaborating Centre for GOARN ernannt. Im Rahmen von GOARN werden auf Anfrage Mitarbeiter zu Auslandseinsätzen entsendet (Robert Koch-Institut 2020a). Das RKI war in den letzten fünf Jahren an insgesamt 14 GOARN-Operationen mit über 100 Einsätzen beteiligt, fünf der Einsätze fanden im Rahmen der Eindämmung der COVID19-Pandemie statt, und zwar im Iran, auf den Philippinen (2x), in Tadschikistan und in Turkmenistan (Stand: Januar 2021).

Darüber hinaus hat das RKI im Rahmen seiner internationalen Kooperationen im Rahmen der COVID19-Pandemie bislang mehr als 60 Länder mit Feldeinsätzen (Assessment oder Training), Diagnostik (Laborausrüstung, Diagnostikmaterial) sowie technischer Beratung unterstützt. Hier zahlt sich die intensive internationale Forschungstätigkeit der letzten Jahre aus, die durch das *Global Health Protection Programme* (GHPP) nochmals eine schöne Steigerung erfahren hat.

Einen im Sinne von Empowerment und Capacity-Building vergleichbaren Peer-to-Peer-Ansatz wie die JEE verfolgt die International Associaton of National Public Health Institutes (IANPHI). Diese Organisation von aktuell mehr als 100 nationalen Public Health-Instituten aus über 90 Ländern hat die Stärkung der globalen Kapazitäten im Bereich der öffentlichen Gesundheit zum Ziel (The International Association of National Public Health Institutes 2020). Auch hier ist das RKI als Gründungsmitglied von Beginn an vertreten.

Lokale Behörden sind bei einem Infektionsgeschehen als Teil des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) unverzichtbar. Nur durch Erfassen und Weitergabe von Meldungen an die übergeordneten Behörden ist eine Risikoeinschätzung für die Bevölkerung möglich. Darüber hinaus haben die Gesundheitsämter die Aufgabe, die Eindämmung eines Ausbruchs durch Kontaktnachverfolgung zu erreichen. In der Bewältigung der aktuellen SARS-CoV2-Pandemie wurde die zwingende Notwendigkeit der Stärkung des ÖGD deutlich. Kurzfristige Lösungen in Form personeller Unterstützung durch andere Behörden waren im Sinne einer intersektoriellen Gesundheitspolitik („Health through all policies") zu begrüßen, auch die durch das RKI per Ferntraining zu Containment Scouts ausgebildeten Studierenden der Medizin oder anderen Gesundheitswissenschaften stellen lediglich eine Interimslösung dar. Nach einem aktuellen Entwurf von Bund und Ländern ist ein „Pakt für den öffentlichen Gesundheitsdienst" vorgesehen, durch den vier Milliarden € des Bundes in den kommenden fünf Jahren in die Behörden fließen sollen. Allein 3,5 Milliarden € sollen für den Personalaufbau und die Steigerung der Attraktivität des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) aufgewendet werden.

Neben biomedizinischen und infektionsepidemiologischen Forschungsaktivitäten zum besseren Verständnis und zur Lösung medizinischer Aufgaben im Zusammenhang mit der Pandemie wird in vielen Bereichen des Gesundheitswesens auch in digitale Lösungen erfolgreich investiert. So hat z. B. das RKI auf nationaler Ebene und in Kooperation mit Telekommunikationsanbietern, Start-up-Unternehmen und Fachgesellschaften innerhalb kürzester Zeit die Corona-Datenspende-App, die Corona-Warn-App und das DIVI-Intensivregister entwickelt sowie anhand aggregierter anonymisierter Mobilfunkdaten Mobilitätsprofile der Bevölkerung erstellt. Mit letzterer konnte die Umsetzung der Kontaktbeschränkungsmaßnahmen verdeutlicht werden. Zur Minimierung des Infektionsgeschehens nutzen seit Beginn der Pandemie auch deutlich mehr Ärzte Videosprechstunden. Innerhalb nur eines Monats stieg die Anzahl der an das

Softwarehaus Compugroup Medical angeschlossenen Arztpraxen von 700 auf ca. 17.500. Insgesamt fördert die Pandemie den Ausbau von E-Health-Diensten und telemedizinischen Anwendungen wie beispielsweise von Apps wie „mRay" zur Bildbefundung im Homeoffice, „Mika" zur Begleitung von onkologischen Patienten und ihren Angehörigen oder „ERIC", eine telemedizinische Lösung für Intensivstationen kleiner Kliniken (Bitkom 2020; Deutsches Ärzteblatt 2020a), um nur einige zu nennen.

Prinzipiell sind Ökonomie und Gesundheit zwei Seiten derselben Medaille (Dorn et al. 2020), sie sollten nicht gegeneinander ausgespielt werden. Für den Public-Health-Bereich stellt in der aktuellen Pandemie jedoch die Abwägung zwischen gesundheitlichem und wirtschaftlichem Wohlergehen in der SARS-CoV2-Pandemie eine Herausforderung dar. Tatsächlich ist noch nicht abzusehen, wie groß die Belastung der sozialen und finanziellen Sicherungssysteme der Gesellschaft durch die Erkrankung COVID19 im Vergleich zu Erkrankungen in Folge der Schutzmaßnahmen ist; Kohortenstudien mit längerer Nachbeobachtungsdauer werden zeigen, wie sich die Einschränkungen des öffentlichen Lebens und die physische Distanzierung zum Beispiel auf die mentale Gesundheit oder Entwicklung verschiedener Bevölkerungsgruppen auswirken.

LITERATUR

Adler, Carolina/Hirsch Hadorn, Gertrude/Breu, Thomas et al. (2017): „Conceptualizing the transfer of knowledge across cases in transdisciplinary research". In: Sustainability Science 13(1), S. 179–190.

Bitkom (2020): „Digitale Lösungen in der Gesundheitsversorgung bei COVID-19". Bitkom e. V. https://www.bitkom.org/Themen/Corona/Digital-Health, besucht am 19.8.2020.

Campbell-Lendrum, Diarmid/Manga, Lucien/Bagayoko, Magaran et al. (2015): „Climate change and vector-borne diseases: what are the implications for public health research and policy?". In: Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 370(1665), S. 20130552.

Cassini, Alessandro/Högberg, Liselotte Diaz/Plachouras, Diamantis et al. (2019): „Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis". In: The Lancet Infectious Diseases 19(1), S. 56–66.

Deutsches Ärzteblatt (2020): „Corona-Pandemie: Digitale Werkzeuge für den medizinischen Alltag". Deutsches Ärzteblatt International. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111494/Corona-Pandemie-Digitale-Werkzeuge-fuer-den-medizinischen-Alltag, besucht am 19.8.2020.

Dorn, Florian/Khailaie, Sahamoddin/Stöckli, Marc et al. (2020): Das gemeinsame Interesse von Gesundheit und Wirtschaft: Eine Szenarienrechnung zur Eindämmung der Corona- Pandemie. München: ifo Institut, https://www.ifo.de/publikationen/2020/article-journal/das-gemeinsame-interesse-von-gesundheit-und-wirtschaft, besucht am 5.2.2021.

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018): „Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017". In: Lancet Nov 10;392(10159), S. 1789–1858.

Global Preparedness Monitoring Board (2019): A World at Risk: Annual Report on Global Preparedness for Health Emergencies. Genf: World Health Organization, https://apps.who.int/gpmb/assets/annual_report/GPMB_annualreport_2019.pdf, besucht am 11.2.2021.

Heesterbeek, H./Anderson, R. M./Andreasen, V. et al. (2015): „Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health". In: Science 347(6227), S. aaa4339–aaa4339.

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V./Hans-Knöll-Institut (2020): „InfectControl: Gemeinsam stark gegen Infektionen! Wissenschaft, Wirtschaft und Gesellschaft". Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie. https://www.infectcontrol.de, besucht am 5.2.2021.

Nuclear Threat Initiative/Johns Hopkins Center for Health Security/The Economist Intelligence Unit (2020): „2019 Global Health Security Index". NTI. https://www.ghsindex.org, besucht am 5.2.2021.

Plummer, Martyn/de Martel, Catherine/Vignat, Jerome et al. (2016): „Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis". In: The Lancet Global Health 4(9), S. e609–e616.

Porta, Miquel (Hrsg.) (2014): A Dictionary of Epidemiology (6. Aufl.). Oxford: Oxford University Press.

Robert Koch-Institut (2017): Nationaler Pandemieplan Teil I. Berlin: Robert Koch-Institut, https://edoc.rki.de/handle/176904/187, besucht am 5.2.2021.

Robert Koch-Institut (2020a): „Das Robert Koch-Institut als Partner von GOARN (Global Outbreak Alert & Response Network)". Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/Institut/Internationales/GOARN/GOARN.html, besucht am 19.8.2020.

Robert Koch-Institut (2020b): „Joint External Evaluation (JEE)“. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IGV/JEE.html, besucht am 18.8.2020.

The International Association of National Public Health Institutes (2020): „Building global public health capacity“. Santé Publique France. https://www.ianphi.org/, besucht am 19.8.2020.

World Health Organization (2017): Pandemic Influenza Risk Management. A WHO guide to inform & harmonize national & international pandemic preparedness and response. Genf: World Health Organization, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259893/1/WHO-WHE-IHM-GIP-2017.1-eng.pdf, besucht am 18.8.2020.

World Health Organization (2020): „Ten threats to global health in 2019“. World Health Organization. https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019, besucht am 18.8.2020.

Jan Haaker und Odette Wegwarth

INFEKTIONSKRANKHEITEN: ZUR KOMMUNIKATION VON BEDROHUNG, RISIKEN UND UNSICHERHEIT

Infektionskrankheiten sind stetige Begleiter in unserem Leben. Auch wenn die Errungenschaften der Medizin, wie die Entwicklung von Sterilisationsverfahren, Antibiotika und Impfstoffen, vielen der Infektionserkrankungen den Schrecken genommen haben, kommen immer wieder auch bisher unbekannte Erreger hinzu. Diese neuartigen Erreger wirken oft bedrohlich, denn es existiert Unsicherheit über den mit der Infektion einhergehenden Krankheitsverlauf und der Verfügbarkeit bzw. Wirksamkeit von neuartigen technischen, pharmakologischen oder immunologischen Behandlungen. Die Entdeckung neuer Infektionskrankheiten ist daher üblicherweise begleitet von einer Kommunikation zu Risiken und Unsicherheiten durch Politiker*innen und Gesundheitsexpert*innen. Eine professionelle Risiko- und Unsicherheitskommunikation kann dabei sehr unterschiedliche Ziele verfolgen: Das Spektrum reicht dabei vom Erreichen einer hohen Motivation für die schnelle Durchsetzung bestimmter Verhaltensweisen durch die Nutzung von Furchtappellen bis hin zu einer transparenten Informationspolitik, die auf eine informierte Bürgerschaft und die Stärkung deren eigenverantwortlichen Handelns abzielt (Wegwarth et al. 2020).

Die Nutzung von Furchtappellen beeinflusst das subjektive Erleben des Risikos für eine Infektion und die Angst vor einer potenziellen Erkrankung massiv (Ahorsu et al. 2020; Bendau et al. 2020). Besonders im Rahmen eines neuartigen Infektionsgeschehens – wie z. B. bei der COVID19-Pandemie,bei welchem zu Beginn noch hoch unsicher ist, in welchem Ausmaß es die menschliche Gesundheit tatsächlich bedroht und welche Eindämmungsmaßnahmen potenziell effektiv sein könnten, stehen Politiker*innen und Gesundheitsexpert*innen vor der großen Herausforderung, zum einen die potenzielle Bedrohung möglichst effektiv zu vermitteln, um eine schnelle Umsetzung präventiver Maßnahmen zu erreichen. Zum anderen stehen sie aber auch vor der Herausforderung, ein letztlich möglichst realistisches Bild der Gefahrenlage widerzugeben, um am Ende nicht das Vertrauen der Bevölkerung zu verlieren. Wie kann also eine Kommunikation gelingen, die eine realistische Einschätzung der potenziellen Bedrohung durch

die (neuartige) Infektionserkrankung erlaubt und dennoch die Unsicherheit des Wissens effektiv kommuniziert?

In dem folgenden Text skizzieren wir, wie Bedrohungsszenarien mit Bezug auf Infektionskrankheiten entstehen und wie transparente Informationen zum aktuellen Wissensstand zum Risiko der Infektion dazu beitragen können, angemessen auf die Bedrohung zu reagieren. Abschließend schlagen wir konkrete Maßnahmen für eine Kommunikation von Risiko und Unsicherheit bei einer Bedrohung durch Infektionskrankheiten vor.

Wie werden Furcht und Angst sozial übertragen?

Menschen, wie viele andere Tiere, können schnell neue Bedrohungssituationen erkennen und reagieren automatisiert mit körperlichen Abwehrreaktionen, die oft mit einem bewussten Erleben von Furcht und Angst einhergehen (LeDoux 2012; Öhman & Mineka 2001). Diese evolutionär geprägten Prozesse bilden auch eine Grundlage für die Reaktion auf eine mögliche Bedrohung durch eine Infektionskrankheit, sichtbar beispielsweise im Erleben von Furcht und Angst vor einer möglichen COVID-19-Erkrankung (Ahorsu et al. 2020; Bendau et al. 2020; Newby et al. 2020).

Furcht und Angst vor einer neuartigen Infektionskrankheit werden oft nicht durch eigene, sensorisch-erlebte negative Erfahrungen (wie z. B. Fieber und Atemnot bei COVID19) vermittelt, sondern oftmals eher sozial übertragen wie beispielsweise durch die Beobachtung der Symptome eines Erkrankten. Die Beobachtung der Reaktionen bzw. Konsequenzen einer Infektionskrankheit bei anderen sowie die diesbezügliche Weitergabe von verbalen Informationen und Erfahrungen überträgt Bedrohungen effektiv und löst Abwehrreaktionen (z. B. Vermeidungsverhalten) in dem Beobachter bzw. Empfänger der Information aus (Haaker et al. 2017; Olsson et al. 2020). Dabei ist es wichtig zu beachten, dass die physiologischen Reaktionen und Verhaltensänderungen auf der Grundlage des sozial beobachteten Bedrohungsreizes (z. B. ein schmerzvolles oder angsterfülltes Gesicht eines anderen) zu einem direkten Kontakt mit einer Gefahr (Erleben eines Schmerzreizes; (Lindström et al. 2019; Olsson & Phelps 2016) vergleichbar sein können. Sogar neurophysiologisch gesehen sind gleiche Gehirnregionen bei der Verarbeitung direkt erlebter bzw. sozial vermittelter (beobachteter) Reize

aktiv, wenn sich auch die Prozesse innerhalb der Regionen unterscheiden können (Lindström et al. 2017; Lockwood et al. 2020; Olsson et al. 2020).

Diese Mechanismen der sozialen Übertragung verbreiten die potenzielle Bedrohung durch eine Infektionskrankheit effektiv und können dabei adaptive (z. B. das Ergreifen von präventiven Maßnahmen) als auch maladaptive Reaktionen auslösen: Initial kann die Verbreitung von Bedrohungsszenarien dazu führen, dass adaptives, präventives Verhalten zur Eindämmung einer Infektion einsetzt (Epstein et al. 2008). Im Falle der COVID-19-Pandemie beispielsweise war die sozial erlernte Bedrohung mit der präventiven Distanzierung zu anderen Individuen (Social Distancing) verbunden (Jaspal et al. 2020). Mit der Verbreitung von Furcht und Angst vor einer möglichen Erkrankung wird aber ebenfalls ein Verhalten hervorgerufen, das den Reaktionen auf das Erleben von direkten Gefahrensituationen ähnelt, aber eben nicht einer Eindämmung der eigentlichen Infektion entgegenwirkt. Beispielsweise sind Furcht und Angst vor COVID19 mit fremdenfeindlichen (xenophobischen) Tendenzen und zwanghaftem Verhalten assoziiert, besonders bei Individuen, die bereits unter vorbestehenden psychischen Problemen leiden (Taylor et al. 2020). Weiter zeigte sich, dass die erlebte Angst nicht in Bezug zum realen Risiko einer Infektion stehen muss. Häufige Maßnahmen zur objektiven Reduktion des eigenen Infektionsrisikos (z. B. Hygienemaßnahmen) können auch mit einer Erhöhung der subjektiv erlebten Angst vor COVID19 assoziiert sein (Newby et al. 2020).

Das automatisierte Erlernen von Bedrohungsszenarien mithilfe von sozialen Informationen ist außerdem nur schwer zu kontrollieren und kann unerwünschte Konsequenzen haben, wie beispielsweise Massenpaniken bei großen Menschenansammlungen (Helbing et al. 2000) oder die unerwünschten Hamsterkäufe von Lebensmitteln im Zuge der aktuellen COVID19-Pandemie. Hinzu kommt, dass den modernen Menschen eine Überzahl an sozialen Informationen über klassische und soziale Medien erreichen, die im Falle einer Infektionskrankheit entscheidend für die Weiterverbreitung eines Bedrohungsszenarios sind (Towers et al. 2015). Ganz konkret ist der individuelle mediale Konsum mit der Angst vor einer Erkrankung mit COVID19 assoziiert (Bendau et al. 2020).

Welche Rolle spielen die Kommunikatoren bei der Verbreitung von Bedrohungsszenarien?

Ein weiterer Faktor in der sozialen Kommunikation von Bedrohungen ist, dass die Adressat*innen Informationen unterschiedlich gewichten, je nachdem ob die Kommunikator*innen aus der gleichen sozialen Gruppe stammen oder nicht: Informationen über eine Bedrohung werden effektiver gelernt, wenn sie von Personen kommuniziert werden, die mit uns verwandt (Debiec & Olsson 2017) oder Teil einer sozialen Gruppe sind (z. B. Fans vom gleichen Fußballverein; (Golkar & Olsson 2017). Bedrohungsinformationen von Personen außerhalb der eigenen sozialen Gruppen werden auch erlernt, wenngleich nicht so effektiv. Es ergibt also einen Unterschied, von welchen Personen die Bedrohungsszenarien kommuniziert werden. Hinzu kommt, dass Informationen, die Sicherheit vermitteln und damit die Bedrohungsreaktion abschwächen, eher von einer Person aus der eigenen als aus einer anderen sozialen Gruppe angenommen werden (Brady et al., 2017). Da Menschen eine Vielzahl von Informationen innerhalb und außerhalb ihrer sozialen Gruppen empfangen (Sell et al. 2020; Zarocostas 2020), kann eine einseitig auf Furchtappelle ausgerichtete Kommunikation externer Quellen im besonderen Maße die Gefahr bergen, durch das Nichteintreten der skizzierten Bedrohung schnell im Widerspruch mit den innerhalb sozialer Gruppen erfahrener oder vermittelter Information zu stehen – was die zur Eindämmung notwendige Akzeptanz und Befolgung präventiver Maßnahmen unterminieren dürfte.

Wie können wir mit einer transparenten Kommunikation von Risiken und Unsicherheit ein angemessenes Verhalten auf Bedrohung durch Infektionskrankheiten ermöglichen?

Eine transparente Kommunikation der mit Infektionskrankheiten einhergehenden Risiken und der potenziell mit der aktuellen Faktenlage einhergehenden Unsicherheit kann helfen, das Verständnis für die möglichen unterschiedlichen Verläufe eines Infektionsgeschehens und damit die Reaktion auf die sich verändernden Bedrohungssituationen potenziell angemessener zu gestalten.

So zeigen beispielsweise Studien im Kontext von Impfentscheidungen zu Humanen Papillomviren (HPV), dass das Skizzieren einer möglichst hohen Bedrohung durch die Infektion bei der Veränderung von gesundheitsrelevantem Verhalten keineswegs dem Ansatz der transparenten Informiertheit überlegen ist.

Im Gegenteil: Die transparenten Informationen führten zu einem größeren Grad an Informiertheit über das Basisrisiko der Infektionskrankheit (HPVInfektion) und einer realistischeren Einschätzung des Nutzens der entsprechenden Impfung. Am wichtigsten ist aber: Die Transparenz der Informationen wirkte sich nicht negativ auf die Impfbereitschaft aus. Das Vermitteln von Bedrohungsszenarien hingegen barg die Gefahr des Vertrauensverlustes in die Gesundheitskommunikator*innen (Wegwarth et al. 2014) und zeigte in anderen Settings ferner den Verlust von Akzeptanz in empfohlene präventive Maßnahmen (Wegwarth et al. 2017). Der transparenten Kommunikation von Risiken – wie auch durch die Forderungen des Netzwerks evidenzbasierter Medizin unterstrichen – kommt damit eine Schlüsselrolle hinsichtlich einer informierten Bürgerschaft und dem Erhalt ihres Vertrauens in empfohlene präventive Maßnahmen zu.

Der SARS-COV2-Erreger und die damit assoziierte COVID19-Pandemie stellt seit deren Entdeckung für die gesamte Weltbevölkerung eine unbekannte und damit neuartige Situation dar. In einer solchen Situation sind die ihr zugrunde liegenden Risiken damit (oft noch) nicht gut abschätzbar. Es mangelt an vollständigen und validen Daten (numerische Unsicherheit) oder gänzlich an Daten (inhaltliche Unsicherheit). Dies bedeutet aber nicht, dass auf die Kommunikation von Zahlen (sofern vorhanden) und der mit der Situation einhergehenden wissenschaftlichen Unsicherheit verzichtet werden muss bzw. sollte. Diese gilt es, aber einerseits verständlich zu erläutern und andererseits in einen Rahmen einzubetten, der eine Vorstellung von der bestehenden Unsicherheit vermittelt. Gelingt dies nicht, können daraus Situationen resultieren, die sowohl zu einer Überschätzung als auch zu einer Unterschätzung der Gefährdungssituation durch die Infektion führen können. Eine Kommunikation, die auf Furchtappelle setzt und so zunächst zu einer potentiellen Überschätzung der Gefahren führen kann, mag das daraus resultierende Gefühl der Bedrohung die Implementierung präventiver Maßnahmen vorerst wirksam unterstützen (Fillenbaum 1976; Wegwarth et al. 2017). Für den Fall jedoch, dass die kommunizierten Szenarien nicht eintreten – sei es aufgrund einer effektiven Prävention oder weil das initial geschätzte Bedrohungspotential real letztlich nicht bestand –, kann es im Weiteren zu einem Infragestellen der vermittelten Informationen und der daran geknüpften präventiven Maßnahmen kommen. Damit kann die Bereitschaft sinken, präventive Maßnahmen weiter aufrechtzuerhalten, womit die Infektionskrankheit dann umso mehr eine Bedrohung wird. Würdigt die Risikokommunikation die potenzielle Gefahr andererseits unzureichend, werden relevante präventive Maßnahmen von Anbeginn infrage gestellt und unzureichend umgesetzt (Wegwarth et al. 2020).

Empfehlungen

Um sowohl die eine als auch die andere Situation zu vermeiden, können folgende Empfehlungen dabei helfen, das Risiko und die Unsicherheit zur tatsächlichen Bedrohung durch die Infektionskrankheit zu kommunizieren.

Sind Daten vorhanden, sollten absolute Zahlen mit den jeweiligen Bezugsgrößen und aussagekräftige Vergleiche genutzt werden. Die numerische Darstellung sollte möglichst immer zu einer Grundpopulation adjustiert werden (z. B. „X pro 1 Mio. Menschen sind an COVID19 verstorben") und in Vergleich zu anderen Gesundheitsrisiken – möglichst altersadjustiert – gesetzt werden (z. B. „In der Altersgruppe der 70- bis 80-Jährigen verstarben in den zurückliegenden zwei Monaten X Personen an COVID19. Im selben Zeitraum sind in dieser Altersgruppe X Personen an einer ambulant erworbenen Pneumonie gestorben.") (Edwards et al. 2001; Wegwarth et al. 2020).

Wenn möglich, sollten grafische Formate unterstützend zur Informationsvermittlung eingesetzt werden. So bieten Faktenboxen oder Icon Arrays dabei eine solide Vorlage, um vergleichende Informationen, adjustiert auf dieselbe Bezugsgröße und den Status der gegenwärtigen besten Evidenz, darzustellen (McDowell et al. 2016).

Die mit den Daten behaftete Unsicherheit ist unter Nutzung numerischer (z. B. Konfidenzintervalle, Bandbreite, gerundete Zahl) und verbaler Statements, die die Unsicherheit kenntlich machen, klar zu benennen (van der Bles et al. 2019).

Beispiel für die Kommunikation von numerischer Unsicherheit: i) „Gegenwärtig liegt die Reproduktionsrate bei 1.1 mit einem Konfidenzintervall (95% CI) von 0.9 bis 1.3. Diese Form der Kommunikation sollte eher im wissenschaftlichen Kontext genutzt werden, da sie nicht unmittelbar von allen Menschen verstanden wird." Oder ii) „Gegenwärtig liegt die Reproduktionsrate zwischen 0.9 und 1.3. In den Tagen zuvor lag sie zwischen 0.5 bis 1.0. Aufgrund der mit dem Streubereich behafteten Unsicherheit ist derzeit kein Rückschluss darauf möglich, ob die Rate gerade ansteigt oder abfällt." (Wegwarth 2020)

Beispiele für die Kenntlichmachung numerischer und inhaltlicher Unsicherheit: i) Qualifizierende Statements zur numerischen Unsicherheit: „Möglicherweise ist X gesunken ...", „Die Daten legen einen Anstieg nahe, sind derzeit aber noch mit

hoher Unsicherheit behaftet." Oder ii) Benennen der inhaltlichen Unsicherheit: „Derzeit ist das Risiko aufgrund fehlender Daten nicht abschätzbar", „X ist derzeit ungewiss", „Wir haben dazu noch keine Erkenntnisse, deshalb ist es möglich, dass wir die gegenwärtige Situation überschätzen, aber auch unterschätzen."

Die Kommunikation der Unsicherheit – besonders, wenn noch keine belastbaren Zahlen oder keine guten Kenntnisse zur Gesamtsituation vorhanden sind – beinhaltet dabei nicht nur das Skizzieren des potenziell schlimmsten Falls. Auch die Möglichkeit, dass dieses Risiko überschätzt werden kann, sollte benannt werden. Dabei kann sehr wohl betont werden, dass die Bandbreite an Möglichkeiten aber eben auch den schlimmstmöglichen Fall beinhaltet und im Lichte dieser Möglichkeit für ein solidarisch-präventives Verhalten zum Schutz von Risikogruppen geworben wird.

Das klare Benennen der Unsicherheiten und ein Werben für die präventiven Maßnahmen im Lichte dieser Unsicherheiten können maßgeblich dazu beitragen, dass unabhängig von der individuellen Risikowahrnehmung ein bestmögliches Verständnis der Gesamtsituation erreicht wird, was zu einer längerfristigen Akzeptanz der präventiven Maßnahmen beitragen kann.

LITERATUR

Ahorsu, Daniel Kwasi/Lin, Chung-Ying/Imani, Vida et al. (2020): „The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation". In: International Journal of Mental Health and Addiction, S. 1–9.

Bendau, Antonia/Petzold, Moritz Bruno/Pyrkosch, Lena et al. (2020): „Associations between COVID-19 related media consumption and symptoms of anxiety, depression and COVID-19 related fear in the general population in Germany". In: European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, S. 1–9.

Debiec, Jacek/Olsson, Andreas (2017): „Social Fear Learning: from Animal Models to Human Function". In: Trends in Cognitive Sciences 21(7), S. 546–555.

Edwards, Adrian/Elwyn, Glyn/Covey, Judith et al. (2001): „Presenting Risk Information A Review of the Effects of Framing and other Manipulations on Patient Outcomes". In: Journal of Health Communication 6(1), S. 61–82.

Epstein, Joshua M./Parker, Jon/Cummings, Derek et al. (2008): „Coupled Contagion Dynamics of Fear and Disease: Mathematical and Computational Explorations". In: PLOS ONE 3(12), S. e3955.

Fillenbaum, Samuel (1976): „Inducements: On the phrasing and logic of conditional promises, threats, and warnings“. In: Psychological Research 38(3), S. 231–250.

Golkar, Armita/Olsson, Andreas (2017): „The interplay of social group biases in social threat learning“. In: Scientific Reports 7(1), S. 7685.

Haaker, Jan/Golkar, Armita/Selbing, Ida et al. (2017): „Assessment of social transmission of threats in humans using observational fear conditioning“. In: Nature Protocols 12(7), S. 1378–1386.

Helbing, Dirk/Farkas, Illés/Vicsek, Tamás (2000): „Simulating dynamical features of escape panic“. In: Nature 407(6803), S. 487–490.

Jaspal, Rusi/Lopes, Barbara/Lopes, Pedro (2020): „Predicting social distancing and compulsive buying behaviours in response to COVID-19 in a United Kingdom sample“. In: Cogent Psychology 7(1), S. 1800924.

LeDoux, Joseph (2012): „Rethinking the Emotional Brain“. In: Neuron 73(4), S. 653–676.

Lindström, Björn/Golkar, Armita/Jangard, Simon et al. (2019): „Social threat learning transfers to decision making in humans“. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 116(10), S. 4732–4737.

Lindström, Björn/Haaker, Jan/Olsson, Andreas (2017): „A common neural network differentially mediates direct and social fear learning“. In: NeuroImage 167, S. 121–129.

Lockwood, Patricia L./Apps, Matthew A. J./Chang, Steve W. C. (2020): „Is There a ‘Social’ Brain? Implementations and Algorithms“. In: Trends in Cognitive Sciences 24(10), S. 802–813.

McDowell, Michelle/Rebitschek, Felix G./Gigerenzer, Gerd et al. (2016): „A Simple Tool for Communicating the Benefits and Harms of Health Interventions“. In: MDM Policy & Practice 1(1), S. 238146831666536.

Newby, Jill M./O’Moore, Kathleen/Tang, Samantha et al. (2020): „Acute mental health responses during the COVID-19 pandemic in Australia“. In: PLOS ONE 15(7), S. e0236562.

Öhman, Arne/Mineka, Susan (2001): „Fears, phobias, and preparedness: Toward an evolved module of fear and fear learning“. In: Psychological Review 108(3), S. 483–522.

Olsson, Andreas/Knapska, Ewelina/Lindström, Björn (2020): „The neural and computational systems of social learning“. In: Nature Reviews Neuroscience 21(4), S. 197–212.

Olsson, Andreas/Phelps, Elizabeth A. (2016): „Learned Fear of ‘Unseen’ Faces after Pavlovian, Observational, and Instructed Fear“. In: Psychological Science 15(12), S. 822–828.

Sell, Tara Kirk/Hosangadi, Divya/Trotochaud, Marc (2020): „Misinformation and the US Ebola communication crisis: analyzing the veracity and content of social media messages related to a fear-inducing infectious disease outbreak". In: BMC Public Health 20(1), S. 550.

Taylor, Steven/Landry, Caeleigh A./Paluszek, Michelle M. et al. (2020): „COVID stress syndrome: Concept, structure, and correlates". In: Depression and Anxiety 37(8), S. 706–714.

Towers, Sherry/Afzal, Shehzad/Bernal, Gilbert et al. (2015): „Mass Media and the Contagion of Fear: The Case of Ebola in America". In: PLOS ONE 10(6), S. e0129179.

van der Bles, Anne Marthe/van der Linden, Sander/Freeman, Alexandra L. J. et al. (2019): „Communicating uncertainty about facts, numbers and science". In: Royal Society Open Science 6(5), S. 181870.

Wegwarth, O./Kurzenhäuser-Carstens, S./Gigerenzer, G. (2014): „Overcoming the knowledge-behavior gap: The effect of evidence-based HPV vaccination leaflets on understanding, intention, and actual vaccination decision". In: Vaccine 32(12), S. 1388–1393.

Wegwarth, Odette/Kendel, Friederike/Tomsic, Ivonne et al. (2020): „Risikokommunikation unter Unsicherheit. Akzeptanz und Vertrauen durch transparente Kommunikation im Zuge der COVID-19-Pandemie". In: Umweltmedizin, Hygiene, Arbeitsmedizin 25(4), S. 141–146.

Wegwarth, Odette/Wagner, Gert G./Gigerenzer, Gerd (2017): „Can facts trump unconditional trust? Evidence-based information halves the influence of physicians' non-evidence-based cancer screening recommendations". In: PLOS ONE 12(8), S. e0183024.

Zarocostas, John (2020): „How to fight an infodemic". In: The Lancet 395(10225), S. 676.

Ernst Hafen

iPHONE MEETS GENOME – BÜRGERZENTRIERTE VERWALTUNG VON GESUNDHEITSDATEN UND CITIZEN SCIENCE IN DER MEDIZIN

Zusammenfassung

Ein eigenes Bankkonto hat heutzutage fast jeder. Die Tatsache, dass wir selbst entscheiden, wie wir unser Geld anlegen beziehungsweise wofür wir es ausgeben, ist die Basis der heutigen Wirtschaft und unseres Wohlstandes. Im Gegensatz dazu haben wir über unsere persönlichen Daten – dem neuen Wert im 21. Jahrhundert – keine Kontrolle. Im Gegenteil, wir begeben uns zusehends in die digitale Abhängigkeit internationaler Internetkonzerne. Gesundheitsdaten, ob via Smartphone oder in der Klinik erfasst, sind die Grundlage für eine nachhaltige Medizin und personalisierte Gesundheitsversorgung. Nur Individuen sind berechtigt, ihre eigenen Gesundheitsdaten zu aggregieren und Forschern und Datendienstleistern Zugang zu geben. Dieses Recht auf eine Kopie der eigenen Daten ist in der Datenschutzgrundverordnung der EU erstmals explizit erwähnt. Somit bietet eine personenzentrierte Datenverwaltung eine Chance für die bislang fragmentierten Gesundheitsdatenökosysteme europäischer Staaten und für die globale Gesundheit. Mit der Kontrolle über die Verwendung ihrer eigenen Daten können Individuen als Bürgerwissenschaftler (Citizen Scientists) einen zentralen Beitrag zu einer nachhaltigen, evidenzbasierten Medizin leisten und werden zu Kunden neuer Datendienstleister (von der personalisierten Finanzberatung zur personalisierten Gesundheitsberatung) und Trägern einer neuen demokratischen Datenökonomie.

Status Quo

Die Entschlüsselung des eigenen Genoms kann Aufschluss über die eigene Herkunft (vom Vaterschaftstest bis zu Familienstammbäumen), Erbkrankheiten und über das individuelle Ansprechen auf Medikamente geben. In der Medizin werden solche Daten immer häufiger in der personalisierten Therapie von Krebspatienten eingesetzt. Die Genomsequenzierung ist in den vergangenen

Jahren so günstig geworden, dass mehrheitlich amerikanische Konzerne solche Dienstleistungen direkt an Kunden auf der ganzen Welt verkaufen. Über 26 Millionen Menschen haben so ihre Genomdaten bereits amerikanischen Firmen überlassen (Regalado 2019), die wiederum Pharmafirmen für teures Geld Zugang zu diesen Datensätzen gewähren. Genomdaten sind aber mehr als nur ein ökonomischer Wert für Unternehmen, sie bilden, in Kombination mit anderen Gesundheitsdaten, die Grundlage für eine neue nachhaltige Medizin, die vermehrt auf das individuelle Gesundbleiben statt auf die Heilung von Krankheiten abzielt. Immer öfter kommen diese Gesundheitsdaten nicht mehr aus dem Spital, sondern werden direkt über die Sensoren des eigenen Smartphones gesammelt. Vor erst vierzehn Jahren hat Steve Jobs das erste iPhone vorgestellt. Heute gibt es auf der ganzen Welt bereits 3,5 Milliarden Smartphone-Benutzer (O'Dea 2020). Smartphones haben nicht nur unser tägliches Leben verändert, sie verändern immer mehr auch das Gesundheitssystem. Mit den eingebauten Sensoren können Gesundheitsdaten (z. B. physische Aktivität, Puls, Blutzucker, etc.), statt wie bisher punktuell, kontinuierlich erfasst werden. Wenn auch heute die Datenqualität noch oft zu wünschen übrig lässt, ist die Entwicklung der mobilen Sensoren so rasant, dass via Smartphone medizinisch relevante Gesundheitsdaten 24 Stunden und sieben Tage die Woche erfasst werden können. In den vergangenen dreizehn Jahren hat sich in der klassischen Medizininformatik vergleichsweise wenig getan. Gesundheitsdaten liegen immer noch in inkompatiblen Formaten in Datensilos, die von Ärzten und Spitälern verwaltet werden. Patienten haben in den wenigsten Fällen Zugang zu ihren Daten, beziehungsweise können mit einem Klick entscheiden, wem sie Zugang zu diesen Daten geben möchten. Studien zeigen, dass Patienten und auch gesunde Menschen einwilligen, ihre Gesundheitsdaten inklusive Genomdaten für Forschungszwecke zur Verfügung zu stellen (Mooser & Currat 2014; Vayena et al. 2014). Smartphone-Apps und Dienstleistungen von Genomfirmen zeigen, dass Kunden Smartphone-Daten und sogar Genomdaten Firmen für Forschung und kommerzielle Zwecke überlassen und so die Kontrolle über ihre eigenen Daten abgeben.

Defizite

Mit Ausnahme der nordischen Staaten hadern Regierungen, Gesundheitsbehörden und Bürgerorganisationen in vielen europäischen Länder immer noch mit der Einführung einer nationalen elektronischen Gesundheitsakte: Eine nutzbringende Realisierung ist in den nächsten Jahren nicht in Sicht. In der Schweiz, zum

Beispiel, ist das Gesetz zum elektronischen Patientendossier 2015 in Kraft getreten. Um nicht wie vor zehn Jahren in den Niederlanden im Parlament zu scheitern, wurde die doppelte Freiwilligkeit – weder Ärzte noch Patienten sind verpflichtet, ein solches Dossier anzulegen – eingeführt. Einzig Universitätsspitäler werden verpflichtet, ihre Austrittsberichte als PDF ins Dossier abzulegen. Doch auch hier zeigt sich Widerstand, denn der für die Spitäler dadurch entstehende Mehraufwand wird nicht kompensiert. Um einem möglichen Missbrauch dieser wertvollen Daten vorzubeugen, wurde auf die Möglichkeit der Zweitnutzung der Daten mit Einwilligung des Patienten, z. B. für Forschungszwecke, verzichtet. Im Gegensatz dazu haben Smartphones in nur vierzehn Jahren den Weg in die Hosentaschen fast aller Europäerinnen und Europäer gefunden und dies ohne, dass je im EU Parlament oder in einem nationalen Parlament über ihre Zulassung entschieden wurde. Der direkte und tägliche Nutzen eines Smartphones ist für das Individuum so offensichtlich, dass die überwiegende Mehrheit der Personen eines haben will, eines haben ‚muss'. Mit den Sensoren und Apps in den Smartphones werden kontinuierlich Gesundheitsdaten und andere persönliche Daten erfasst, die in vielen Fällen jetzt schon mehr über den Gesundheitszustand der Besitzer aussagen als ihre in unterschiedlichen Karteien liegenden schriftlichen Krankendaten. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass das Auslassen des Editierens von Fotos, bevor sie auf Instagram geladen werden, bei Instagram-Nutzern ein Frühzeichen für Depressionen sein kann, lange bevor ein Arzt diese Diagnose stellen wird (Reece & Danforth 2017).

Mit der Nutzung der meist kostenlosen Apps haben wir uns aber unbewusst in eine digitale Abhängigkeit von Herstellern von Smartphones und Apps begeben. Das Businessmodell dieser Firmen nutzt die persönlichen Daten, wie zum Beispiel Genom-, Schrittdaten oder Daten aus sozialen Netzwerken. Firmen verwenden diese Daten für personalisierte Werbung, gezielte Produktentwicklung und nicht zuletzt zur Monopolbildung. In China verwendet der Staat die gleichen Daten für ihr Sozialscore. Seit gut zehn Jahren leben wir damit im Westen im Zeitalter des Überwachungskapitalismus (Zuboff 2018), während Bürger in China in einer Staatsüberwachung leben. Ob es schwerwiegender ist, wenn es Firmen sind, die unser Verhalten manipulieren, um ihren Profit zu steigern, oder der Staat seine Bürger profiliert, um eine funktionierende, aber angepasste Gesellschaft zu bilden, soll hier nicht weiter diskutiert werden. Eines ist jedoch klar: Wer heute über die meisten Daten verfügt, kann die besten Algorithmen für die künstliche Intelligenz entwickeln. Die Supermächte der Künstlichen Intelligenz, China und USA, mit den ihnen zur Verfügung stehenden enormen Datenmengen, haben

Europa bereits den Rang abgelaufen (Lee 2018). Im Gesundheitssystem wird das bedeuten, dass auch ein Regionalspital in Deutschland seine KI-Leistungen zur Interpretation von Röntgen-, CT- und MRI-Bildern von Google oder einer chinesischen Firma beziehen wird, da nur diese von der FDA und den nationalen Behörden anerkannt sind. Gewinne, Steuereinnahmen und Arbeitsplätze entstehen dann nicht in Europa, sondern in den USA oder China.

Lösungsvorschläge

Besteht überhaupt noch eine Chance für europäische Länder sich aus dieser digitalen Abhängigkeit zu befreien, ihre zum Teil archaischen Gesundheitssysteme zu modernisieren und Gesundheitsdaten über Landesgrenzen hinweg interoperabel und nutzbar zu machen? Bei der jetzigen Geschwindigkeit der Digitalisierung im Gesundheitswesen haben wir keine Chance. Bereits jetzt sprechen Apple und Amazon von ihrer eigenen integrierten Krankenversorgung (Dyrda 2020). Trotzdem bin ich überzeugt, dass wir in Europa eine Chance haben, sogar wieder die Führung in der personalisierten Gesundheitsversorgung und einer nachhaltigen Medizin zu übernehmen. Allerdings, so wie bei der raschen Verbreitung des Smartphones, müssen auch die hierzu nötigen Veränderungen von Bürgerinnen und Bürgern vorangetrieben werden. Das demokratische Bürgerverständnis in Europa und die wegweisende Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) sind die Voraussetzung für eine faire Demokratisierung der Ökonomie personenbezogener Daten im Allgemeinen und der personalisierten Gesundheitsversorgung im Speziellen.

Weder Genom-, Schritt-, noch MRI-Daten alleine verbessern die Medizin. Erst die Aggregation aller gesundheitsrelevanten Daten über die Zeit (von der Wiege bis zur Bahre) ermöglicht Erkenntnisse, die die Grundlage für eine nachhaltige personalisierte Medizin, oder Deep Medicine, bilden (Topol 2019). Im autoritär regierten China liegt das im Bereich des Möglichen, in unseren demokratischen Systemen werden es weder Google, Amazon, Facebook, Microsoft oder Apple schaffen, ohne unsere Einwilligung all diese Daten zusammenzuführen. Google Health and Microsoft HealthVault wurden als Projekte eingestellt. Hier ist die Bürgerzentriertheit essenziell. Nur Individuen haben das Recht, all ihre personenbezogenen Daten (Genom-, Smartphone und klassische Gesundheitsdaten) anzufordern und zu aggregieren. Unter den richtigen Bedingungen (seltene Krankheiten, psychische Krankheiten etc.) werden sie diese Daten auch mit

eigenen Beobachtungen anreichern und so aktiv als Citizen Scientists mithelfen, die personalisierte Gesundheitsversorgung zu verbessern.

Bürgerzentriertheit als Alternative zum amerikanischen Überwachungskapitalismus und der chinesischen Staatsüberwachung kann und wird die Chance Europas sein, einen dritten Weg hin zu einer nachhaltigen Medizin und Gesundheitsversorgung zu gehen. Das geht weit über die Gesundheitsversorgung hinaus, da die bürgerkontrollierte Aggregation persönlicher Daten auch in anderen Lebensbereichen (z. B. Bildung) neue Dienstleistungen, Jobs und Geschäftsmodelle erlaubt. Im Vergleich zum Finanzdienstleistungssektor wird der Datendienstleistungssektor um vieles größer, da die Komplexität der Daten höher ist als die der verschiedenen Assetklassen.

Gute Voraussetzungen in Europa

Nebst dem europäischen Demokratieverständnis gewährt die europäische DSGVO jedem Bürger ein Recht auf eine Kopie all seiner personenbezogenen Daten (Art. 20 Datenportabilität). Europa steht im internationalen Konkurrenzkampf in der biologischen, medizinischen und künstlichen Intelligenz-Forschung gut da. Der individuelle Wunsch nach guter Gesundheit beziehungsweise rascher Genesung ist nicht an nationale Grenzen gebunden. Individuen sind bereit ihre Daten über Grenzen hinaus verfügbar zu machen. Nur eine personenzentrierte Datenkontrolle kann das Datenmanagement staatlicher oder regional verankerter Gesundheitssysteme aufbrechen. Die Zeit ist reif, denn erst jetzt wird das Potential der Verbindung von Smartphone-, Genom- und medizinischen Daten erkannt.

Welche Voraussetzungen braucht es zusätzlich?

Es braucht einen neuen Vertrauensraum für die sichere und einfache Einforderung, Verwaltung und das Teilen der eigenen Daten. Genauso wie wir alle über ein Bankkonto verfügen, werden wir in Zukunft ein persönliches Datenkonto haben. Es braucht eine faire Daten-Governance, die sicherstellt, dass das Individuum stets die Kontrolle über die Verwendung seiner Daten behält und dass eine Wertschöpfung aus der Zweitnutzung der Daten (für Forschung, Datendienstleistungen etc.) auch den Dateneignern und der Gesellschaft als Ganzes

und nicht nur den Shareholdern von Datenfirmen zugutekommt. Damit der Wandel zu einer Demokratisierung der Gesundheitsdaten rasch erfolgt, muss ein persönlicher direkter Nutzen vorliegen. Ein Nutzen, wie ihn uns das Smartphone gebracht hat.

Das MIDATA-Modell

Mit dem MIDATA-Modell (MIDATA Genossenschaft 2020b) testen wir in der Schweiz eine solche neue Daten-Governance. MIDATA ist eine genossenschaftlich organisierte, gemeinnützige Datenplattform, auf der Individuen ihre persönlichen Gesundheits- und andere Daten sicher und verschlüsselt aufbewahren, verwalten und teilen können (Blasimme et al. 2018; Hafen 2019). Das Ein-Mitglied-eine-Stimme Prinzip der Genossenschaft entspricht der Tatsache, dass persönliche Daten ein Wert sind, von dem alle Menschen – im Gegensatz zu Geld – ähnlich viele besitzen. Wir sind alle Milliardäre in Genomdaten, denn jeder Mensch besitzt einen einzigartigen Satz von sechs Milliarden Basenpaaren in der DNS seines Erbguts. Die Gemeinnützigkeit spiegelt die Tatsache wider, dass der Wert von Daten für eine nachhaltige Medizin nicht im Datensatz einer einzelnen Person, sondern in der Aggregation von Millionen von Datensätzen liegt. Diese Wertschöpfung sollte der Gesellschaft und nicht dem Einzelnen zugutekommen. Wie das Blutspenden ist das Spenden persönlicher Gesundheitsdaten ein neues wichtiges Element für eine globale faire Gesundheitsversorgung und nachhaltige Medizin. Finanzielle Anreize zum Teilen von Gesundheitsdaten setzen, wie in der Blut- oder Organspende, falsche Anreize und können als unethisch bezeichnet werden. Daher ist das Teilen von Daten gegen finanzielle Entschädigung in den Statuten der MIDATA Genossenschaft ausgeschlossen (MIDATA Genossenschaft 2019). Es gibt und wird weitere Plattformen geben, in denen man seine Daten an den Meistbietenden verkaufen kann. Der Markt wird zeigen, welche Daten zuverlässiger und von besserer Qualität sind.

Erfahrungen mit dem MIDATA-Modell

Die MIDATA Genossenschaft wurde vor fünf Jahren in der Schweiz gegründet und unterstützt in Zusammenarbeit mit Universitäten und Gesundheitsorganisationen App-basierte Projekte, in denen Patienten Daten via Smartphone in sogenannten Patient Reported Outcome (PRO) Studien erfassen (für Details siehe

MIDATA Genossenschaft 2020a). Patienten oder gesunde Personen, die als Citizen Scientists an einer der App-basierten Studien teilnehmen, eröffnen mit der Installation der App ihr eigenes MIDATA-Konto, auf welchem all ihre Daten verschlüsselt gespeichert werden. Bis jetzt haben ca. 20.000 Nutzer ein Konto auf MIDATA eingerichtet. Wollen sie zu einem späteren Zeitpunkt gewisse Daten mit einem Arzt oder einem anderen Datendienstleister teilen, werden nur diese Daten für diesen Zweck entschlüsselt und so für die entsprechende Person beziehungsweise Applikation zugänglich. Wie in den Statuten verankert, stellt eine Ethikkommission sicher, dass die allgemeinen Geschäftsbedingungen von Drittanbietern mit den MIDATA-Governance-Prinzipien übereinstimmen und Daten nicht zusätzlich zu kommerziellen Zwecken weitergegeben werden. Benutzer der MIDATA-Plattform verwalten als Kontoinhaber ihre eigenen Daten. Wenn sie Mitglieder der Genossenschaft werden, wirken sie auch in der demokratischen Leitung der Genossenschaft mit. So bestimmen Mitglieder auf der Generalversammlung die Mitglieder der Verwaltung und wie allfällige Gewinne investiert oder für welche gemeinnützigen Projekte ausgegeben werden.

Das Konzept stößt auch international auf Interesse. Das Ziel ist ein Netzwerk von eigenständigen, nationalen oder regionalen MIDATA-Genossenschaften, welche die gleiche Daten-Governance teilen und den Genossenschaften ermöglichen, Daten – immer mit der expliziten und zweckgebundenen Zustimmung der Kontoinhaber – Dritten zur Zweitnutzung anzubieten. Die Genossenschaften verwalten die Daten treuhänderisch. Dank der medizinischen und ökonomischen Bedeutung von aggregierten Datensätzen von Millionen von Individuen, die bestimmten Zweitnutzungen zugestimmt haben, werden sich diese Genossenschaften mittel- bis langfristig nicht nur selbst finanzieren, sondern auch gesellschaftsrelevante medizinische Forschung unterstützen. Zum Beispiel ist die Rekrutierung von Patienten für klinische Studien über solche Plattformen wesentlich effizienter, als wie heute üblich über Ärzte und Kliniken. Zudem können auf diesen, bis jetzt nicht zusammengeführten Daten neue Datendienstleistungen von Dritten angeboten werden, von deren Nutzung die MIDATA-Plattform auch finanziell profitiert.

Was jedoch mittel- und langfristig vielversprechend erscheint, ist kurzfristig, bevor MIDATA Millionen von Nutzern und Datensätzen hat, schwierig. Das größte Hindernis ist die mangelnde Finanzierung. Die Form der Genossenschaft, die ein zentraler Teil der Daten-Governance ist, da sie demokratisch kontrolliert und legitimiert ist und so nicht von Dritten übernommen werden kann, bedingt, dass

die Änderung der Statuten eine Zweidrittelmehrheit der Stimmen der Generalversammlung benötigt und nicht via Risikokapital finanziert werden kann. Der Aufbau von MIDATA basiert auf Zuwendungen von Stiftungen, Darlehen von Privaten und der Finanzierung über Forschungsprojekte. Die Finanzierung über Crowd Funding wird in Zukunft eine Möglichkeit sein, doch die Thematik ist komplex und der unmittelbare Nutzen eines Datenkontos ist für viele zu wenig ersichtlich. So hat sich auch gezeigt, dass die Bürger, die via MIDATA-Apps an Citizen-Science-Studien teilnehmen, Daten zwar anfänglich regelmäßig erfassen, aber nach einer gewissen Zeit aufgeben, da für sie persönlich der Nutzen und die Lust an der Benutzung zu klein ist. Wenn man bedenkt, dass Uber oder Airbnb, die jeweils eine Plattform für eine einzige Dienstleistung (Fahrten- bzw. Ferienwohnungsvermittlung) anbieten, hunderte von Millionen $ an Investitionen erhalten haben, sind die niedrigen, einstelligen Millionenbeträge, die bis jetzt in die Entwicklung der MIDATA Genossenschaft investiert wurden, geradezu vernachlässigbar.

Fazit

Europa muss, um im Wettbewerb zur Entwicklung einer nachhaltigen Medizin und Gesundheitsversorgung gegenüber Internetkonzernen und China bestehen zu können, seine Bürger mit der Kontrolle über ihre Daten ausstatten und ins Zentrum stellen, denn nur sie sind die maximalen und einzig legitimierten Aggregatoren ihrer eigenen (Gesundheits-)Daten. Dazu braucht es einen neuen Vertrauensraum zur Speicherung und zum Teilen der Daten über die nationalen Grenzen hinweg. Die Rechtsform der demokratisch kontrollierten Genossenschaft, die in Europa stark verankert ist, könnte als Basis für die Schaffung eines solchen Vertrauensraums dienen. Soll die Wende gelingen, so muss, zusätzlich zur eigentlichen Anschubfinanzierung, der Hauptschub von den Bürgern selbst kommen. Genauso wie beim iPhone muss dafür ein unmittelbarer Nutzen klar erkennbar sein. Der mittel- und langfristige Nutzen (Daten von der Wiege bis zur Bahre) wird sich dann automatisch einstellen.

LITERATUR

Blasimme, Alessandro/Vayena, Effy/Hafen, Ernst (2018): „Democratizing Health Research Through Data Cooperatives". In: Philosophy & Technology 31(3), S. 473–479.

Dyrda, Laura (2020): „50 things to know about Amazon, Google and Apple in healthcare". Becker's Healthcare. https://www.beckershospitalreview.com/healthcare-information-technology/50-things-to-know-about-amazon-google-and-apple-in-healthcare.html, besucht am 11.2.2021.

Hafen, Ernst (2019): „Personal Data Cooperatives – A New Data Governance Framework for Data Donations and Precision Health". In: Jenny Krutzinna/Luciano Floridi (Hrsg.): The Ethics of Medical Data Donation. Cham: Springer International Publishing, S. 141–149.

Lee, Kai-Fu (2018): AI Superpowers: China, Silicon Valley, and the New World Order. Boston, MA: Houghton Mifflin Harcourt.

MIDATA Genossenschaft (2019): Statuten der MIDATA Genossenschaft. Zürich: MIDATA Cooperative c/o EvalueScience AG, https://www.midata.coop/wp-content/uploads/2019/08/MIDATA_Statuten_20190626.pdf, besucht am 5.2.2021.

MIDATA Genossenschaft (2020a): „Angebote". MIDATA Cooperative c/o EvalueScience AG. https://www.midata.coop/angebote/, besucht am 5.2.2021.

MIDATA Genossenschaft (2020b): „My Data – Our Health". MIDATA Cooperative c/o EvalueScience AG. https://www.midata.coop/en/home/, besucht am 5.2.2021.

Mooser, V./Currat, C. (2014): „The Lausanne Institutional Biobank: A new resource to catalyse research in personalised medicine and pharmaceutical sciences". In: Swiss Medical Weekly.

O'Dea, S. (2020): „Smartphone users worldwide 2016-2021". Statista. https://www.statista.com/statistics/330695/number-of-smartphone-users-worldwide/, besucht am 5.2.2021.

Reece, Andrew G./Danforth, Christopher M. (2017): „Instagram photos reveal predictive markers of depression". In: EPJ Data Science 6(1).

Regalado, Antonio (2019): „More than 26 million people have taken an at-home ancestry test". MIT Technology Review. https://www.technologyreview.com/2019/02/11/103446/more-than-26-million-people-have-taken-an-at-home-ancestry-test/, besucht am 5.2.2021.

Topol, Eric (2019): Deep Medicine: Künstliche Intelligenz in der Medizin. Wie KI das Gesundheitswesen menschlicher macht (Guido Lenz, Übers.). Frechen: mitp Professional.

Vayena, Effy/Ineichen, Christian/Stoupka, Elia et al. (2014): „Playing a Part in Research? University Students' Attitudes to Direct-To-Consumer Genomics". In: Public Health Genomics 17(3), S. 158–168.

Zuboff, Shoshana (2018): Das Zeitalter des Überwachungskapitalismus (Bernhard Schmid, Übers.). Frankfurt am Main & New York: Campus-Verlag.

Niels C. Riedemann

NACHHALTIGE ENTWICKLUNG VON MEDIKAMENTEN IN DER BIOTECHNOLOGIE

In Deutschland stellen wir uns in der Zeit einer sich grundlegend verändernden Kernindustrie und zusätzlichen ökonomischen Herausforderungen durch COVID19, die Frage, in welchen Branchen neue und nachhaltige Arbeitsplätze entstehen können, die uns im globalen Wettbewerb bestehen lassen und in denen wir unsere Ressourcen in Deutschland ideal zur Geltung bringen können. Eine Branche, die diese Anforderungen ideal erfüllt, ist die Biotechnologie. Zudem wird derzeit der Wert einer Medikamenten- und Impfstoffentwicklung in Deutschland vor dem Hintergrund der COVID19-Epidemie neu betrachtet.

Eigentlich muss man sich die Frage stellen, warum die Biotechnologie nicht längst eine der Branchen ist, auf die dieses Land setzt? Wir geben weltweit mit am meisten Geld für die Grundlagenforschung aus und Deutschland wurde einmal als „Apotheke der Welt" bezeichnet. Medikamente wurden hier erfunden, entwickelt, produziert und weltweit vermarktet. Wieso hat sich das geändert und was muss geschehen, damit dies wieder so wird?

Status Quo

Wir haben exzellente Grundlagenforschung in Deutschland, die mit sehr viel Steuergeld gefördert wird. Neue Therapieansätze werden also weiterhin auch hier erfunden. Es gibt ebenfalls gute staatliche Förderprogramme und Anreize für Firmengründungen auch im Biotechnologiebereich. Spezialisierte Investoren, die ausreichend Eigenkapital für die Produktentwicklung bereitstellen, finden sich hingegen in Deutschland selten. Dementsprechend sind Firmen hierzulande in der frühen aber insbesondere den späteren Phasen der Medikamentenentwicklung fast immer unterfinanziert, was multiple Nachteile mit sich bringt, vor allem aber eine Erhöhung der vermeidbaren Entwicklungsrisiken durch finanziell getriebene Kompromisse. Dennoch gibt es auch in Deutschland immer wieder erfolgreiche frühe Entwicklungen, die es bis zur ersten klinischen Erprobung von Medikamenten schaffen. Der größte wertsteigernde Schritt vor einer

Markteinführung eines Medikamentes ist die erste Beweisführung, dass ein Medikament bei der Behandlung, erkrankter Patienten hilft (Proof of Concept), die man meist in sog. Phase II Studien führt (also nach der Erprobung an gesunden Probanden in der Phase I). Je nach Indikation können solche Studien bereits Kosten in deutlich zweistelliger Millionenhöhe verschlingen. Mit zunehmender Reife der klinischen Entwicklung steigt also der Finanzbedarf deutlich an. Paradoxerweise fehlen genau hier staatliche Unterstützungsprogramme bzw. attraktive Rahmenbedingungen sowie zielgerichtete Anreize für große Investoren. Letztere, die solche Beträge regelmäßig im Biotechnologiebereich investieren, gibt es insgesamt nur wenige in Europa und fast keine in Deutschland, dafür aber reichlich in den USA. Es ist daher sicher eine unerwünschte Folge, dass zu diesem Zeitpunkt fast alle Medikamentenkandidaten entweder von großen und meist auch ausländischen Pharmafirmen gekauft werden, oder aber, dass Firmen hier dazu gezwungen sind, Investoren und Gelder in den USA zu suchen, wo dann die Medikamente meist auch weiterentwickelt werden. So findet und fand in den vergangenen 25 Jahren dann die Wertschöpfung und Markteinführung und damit auch die Entstehung von neuen Arbeitsplätzen im Zusammenhang mit der Medikamentenentwicklung ganz überwiegend in den USA statt. Dort sind hunderttausende von Arbeitsplätzen durch das Großwerden von Biotechnologieunternehmen entstanden. Unternehmen wie Amgen, Biogen, Celgene, Gilead, Abbvie aber auch Shire und Genentech, um nur einige zu nennen, entwickelten und vermarkteten weltweit benötigte Medikamente (auch solche, die in Deutschland erfunden wurden) und sorgen für Umsätze, die im Bereich von großen Automobilherstellern liegen. Die Wachstumsraten dieser Firmen und damit auch von neuen hochqualifizierten Arbeitsplätzen sind beeindruckend. Bedenkt man, dass eines der weltweit am meisten verkauften Medikamente, Humira (ein TNF-Blocker, heute vertrieben von Abbvie – USA), das ursprünglich von BASF-Knoll-Pharma (Deutschland) entwickelt und später von Abbot / Abbvie gekauft wurde, alleine im Jahr 2018 einen Umsatz von ca. 20 Mrd. USD generierte, werden die Dimensionen und die damit verbundenen für Deutschland verloren gegangenen Möglichkeiten deutlich.

Wichtige Fragen

1. Aus Sicht eines Steuerzahlers muss man sich fragen, warum wir Milliarden für die Forschungsförderung in Deutschland ausgeben, aber kein einziges staatliches Instrument geschaffen haben, die wichtigste späte Entwicklungsphase

eines Medikamentes oder dessen Produktion zu unterstützen, die direkt zur Wertschöpfung führen und dann ja die eigentliche Wertschöpfungskette der ursprünglich investierten Förderung schließt?

2. Man kann sich auch fragen, warum wir nur so wenige spezialisierte Investoren haben und weshalb auch kein funktionierendes Börsensegment existiert, das in Deutschland eine solche Finanzierung der späteren Entwicklungsphase zulässt.

Mögliche Antworten

Ad 1): In Gesprächen hört man häufig die Aussage, dass man ja der Pharmaindustrie nicht auch noch marktnahe Förderung zukommen lassen kann. Dahinter steckt womöglich das Unverständnis, dass mittlerweile ca. zwei Drittel aller innovativen neuen Medikamente in kleinen und mittelständischen Biotechnologieunternehmen entwickelt werden, die selbst keinerlei Umsätze aus Vermarktungen haben, und nicht, wie vor allem in Deutschland fälschlich angenommen, von global agierenden Pharmaunternehmen. Eine gezielte Förderung solcher kleinerer Unternehmen wäre aber durchaus sinnvoll und möglich, zum Beispiel im Rahmen von rückzahlbaren Krediten (z. B. auch Venture Debt) und anderen Instrumenten, da hier Innovation stattfindet, die bei Einführung in einen Markt Arbeitsplätze vor Ort schafft. Dies würde eine Entwicklung am Standort Deutschland deutlich attraktiver machen und ggfs. dazu führen, dass hier geförderte Entwicklungen auch für die Produktion und Vermarktungsphasen am Standort blieben.

Ad 2): Diese Frage ist sehr viel schwieriger zu beantworten. Das Biotechnologie-Börsensegment ist eines der gewinnbringendsten Segmente an der US-Börse der vergangenen 15 bis 20 Jahre. Der Interessensverband der deutschen Biotechnologie, BIO Deutschland, schlägt seit über 20 Jahren immer wieder zu Recht vor, dass man zur Verbesserung der Rahmenbedingungen z. B. steuerliche Anreize schaffen sollte, den Investoren in Deutschland für Biotechnologie-Investitionen die Möglichkeit einer Verlustabschreibung zu bieten oder aber die Gewinne aus solchen Aktieninvestments nach einer Haltefrist steuerfrei zu stellen. Auch ein spezieller Fonds, der öffentliche Mittel enthält, könnte zur Förderung von Innovation und Unternehmertum in der medizinischen Biotechnologie aufgesetzt werden. Die Politik hat dies immer wieder abgelehnt, während andere Industriebereiche steuerlich in Milliardenhöhe begünstigt wurden. Eine solche

Maßnahme könnte vor allem dazu führen, dass sich wieder mehr Frühphase-Investoren für eine funktionierende Medikamentenentwicklung in Deutschland finden, welche dringend gebraucht werden. Zudem wird diskutiert, ob nicht auch Rentenfonds wie in den USA zumindest einen kleinen Teil der Einlagen auch in Risikobereichen anlegen sollten, was zu einer starken Zunahme an Fondseinlagen auch im Chancen- und Risikosegment Biotechnologie führen könnte und somit eine Börsenfinanzierung auch in Deutschland eher möglich würde.

Fazit

Die Medikamentenentwicklung innerhalb der Biotechnologie wird in Deutschland wenig wahrgenommen, obwohl sie eine hoch-inklusive Technologie ist. Wächst sie, so wachsen mit ihr spezialisierte Herstellerfirmen, klinische Entwicklungsfirmen, Technologiefirmen, Materialzuliefererfirmen, Labore etc. Medikamente werden in Deutschland zwar noch erfunden, aber in der Regel nicht zur Markteinführung gebracht und oftmals auch nicht mehr produziert – und das, obwohl alle Bereiche des benötigten Knowhows in Deutschland vorhanden sind. Hierdurch findet die Wertschöpfung in anderen Ländern statt. Es gibt verschiedene sinnvolle Anreize, welche durch die Politik gesetzt werden könnten, um dies zu ändern. Rückzahlbare staatliche Kredite in der Spätphase der Entwicklung sowie steuerliche Verlustabschreibungen bei Investitionen der Biotechnologie können hier neben anderen Maßnahmen einen Beitrag leisten.

Michael Roden

NACHHALTIGE VERSORGUNG UND KLINISCHE FORSCHUNG

Der ursprünglich von der Holzwirtschaft des 18. Jahrhunderts ausgehende Begriff der Nachhaltigkeit hat in den letzten Jahrzehnten breite, wenn auch gelegentlich wenig reflektierte Anwendung gefunden. Für die Medizin und im Besonderen die Versorgung erscheint die Definition der Brundlandt-Kommission wohl am besten passend. Demgemäß bedeutet nachhaltige Entwicklung, die Bedürfnisse (needs) der heutigen Generation zu befriedigen, ohne jene der zukünftigen Generationen einzuschränken (UN World Commission on Environment and Development 1987). Für die USA haben Berwick et al. ein dreifaches Ziel formuliert, welches die Verbesserung der (individuellen Erfahrung von) Versorgung und der Gesundheit der Bevölkerung sowie eine Reduktion der Kosten der Versorgung beschreibt (Berwick et al. 2008). Dies erfordert einen partnerschaftlichen Umgang mit den Patienten und ihrem sozialen Umfeld, gezielte Erst- und Notfallversorgung, umfassende Versorgung auf der Ebene der Gesellschaft, Berücksichtigung des Kostengeschehens und Integration in ein sogenanntes „Makrosystem".

Nachhaltige (medizinische) Versorgung kann daher definiert werden als gesellschaftlicher Konsens von medizinischer Versorgung, der den folgenden Generationen eine Behandlung von Krankheiten bzw. Aufrechterhaltung eines Gesundheitszustandes erlaubt, der zumindest der heutigen entspricht – unter Gewährleistung eines Pareto-Optimums über die Generationen hinweg.

Sie ist somit wesentlicher Teil einer nachhaltigen Medizin, die wiederum nur einen Aspekt eines nachhaltigen Gesundheitskonzeptes darstellen kann. Letzteres erfordert eine koordinierte Integration von nicht unmittelbar medizinischen Themen wie z. B. Umweltbedingungen, Stadtraumplanung, Bildung sowie Nahrungs- und Genussmittel-Industrie. So lautet das dritte Ziel der Deutschen Nachhaltigkeitsstrategie der Bundesregierung: „Ein gesundes Leben für alle Menschen jeden Alters und ihr Wohlbefinden fördern" (Die Bundesregierung 2016, S. 70). Dabei folgt das Bundesministerium für Gesundheit den nationalen Nachhaltigkeitsindikatoren: vorzeitige Sterblichkeit, Raucherquote und Adipositasquote (Bundesministerium für Gesundheit 2019).

Bewertung des Status quo

Deutschland verfügt über eines der – gemessen an der gesellschaftspolitischen Relevanz von Gesundheit und dem Spektrum der Versorgung, aber auch dem Zugang zur Versorgung – wohl besten Gesundheitssysteme (siehe dazu auch den Beitrag von K. Reinhart, A. von Butler und J. Graf im vorliegenden Band) weltweit. Dies wurde aktuell auch bei der Bewältigung der COVID19-Epidemie im internationalen Vergleich deutlich sichtbar. Allerdings bestehen Unterschiede in der Qualität und Effizienz, nicht zuletzt aufgrund zahlreicher Kostenträger und Leistungserbringer. Es besteht außerdem eine hohe Dichte an sogenannter Spitzenmedizin bei ausreichender Breite der Basisversorgung. Auch wurde in den letzten Jahren die medizinische Forschung sowohl zu Krankheiten zugrunde liegenden Mechanismen als auch zu Behandlungsmöglichkeiten durch eine bessere Vernetzung von Universitätsmedizin mit außeruniversitären Forschungsinstitutionen, z. B.: im Rahmen der *Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung* (DZGs) intensiviert. Ebenso versucht die Ausbildung in den verschiedenen Gesundheitsberufen den modernen Erfordernissen immer mehr Rechnung zu tragen.

Herausforderungen

Diese grundsätzlich positive Bewertung der medizinischen Versorgung für die heutige Generation erlaubt allerdings nur bedingt Schlussfolgerungen für die Versorgung der nächsten Generation. Eine Reihe von Herausforderungen bedroht bereits jetzt die notwendige Entwicklung, um eine der heutigen vergleichbare, also nachhaltige, Versorgung auch in Zukunft zu gewährleisten:

1. Unklare Rolle der Versorgung im Bewusstsein der Gesellschaft und Patienten

In vielen Bereichen der Versorgung fehlt die aktive Einbindung der Gesellschaft und im Besonderen der Betroffenen in Hinblick auf die Erwartungshaltung an Gesundheit und Heilung. Grund dafür sind unter anderem ein Defizit an (evidenzbasierten) Daten zur Wirksamkeit bestimmter Maßnahmen der Prävention oder Therapie und die mangelnde Kommunikation der damit verbundenen Unsicherheit hinsichtlich Nutzen und Schaden von Interventionen, nicht zuletzt aber auch ein Defizit an Wissen über die Bedürfnisse von Patienten. Die

Einbindung der Patienten wird zwar gewünscht, breit angelegte Maßnahmen zu Information und Empowerment sind jedoch in vielen Bereichen bisher wirkungslos.

2. Nachwuchsmangel in allen Gesundheitsberufen

Eines der zentralen Probleme der künftigen Versorgung wird im Bereich des Nachwuchses sowohl an ärztlichem als auch nicht-ärztlichem Personal liegen. Die Ursachen dafür sind mannigfaltig, betreffen aber vor allem die zunehmende Arbeitsbelastung unter steigendem ökonomischem Druck und die Unklarheit über Zielpositionen oder Möglichkeiten zur akademischen und außeruniversitären Qualifizierung. In der Folge fehlt bereits heute in medizinischen Fächern, die für die Versorgung unerlässlich sind, der Nachwuchs, teilweise aufgrund geringer finanzieller Attraktivität sogenannter „kleiner Fächer" und einer abnehmenden Zahl an Ausbildungsstellen, vor allem an Universitätskliniken, beides bedingt durch wirtschaftlich begründete Fehlanreize.

3. Unsichere Definition der Infrastrukturen

Die Arbeits- und Aufgabenteilung zwischen den Leistungserbringern ist nicht optimal oder zu wenig geregelt, wodurch eher Konkurrenzdenken als Kooperation gefördert wird. Zwar gibt es zahlreiche, auch erfolgreiche Netzwerkmodelle, bei denen es sich aber häufig um begrenzte Projekte und keine dauerhafte Veränderung der traditionellen Infrastruktur handelt. So ist unter anderem die Rolle der Universitätsmedizin in der Versorgung nicht klar definiert und die Zuständigkeiten für die Finanzierung geteilt. Die Vernetzung zwischen Partnerinstitutionen ist derzeit auch noch technisch erschwert, wobei von der Digitalisierungsinitiative der Bundesregierung mittelfristig eine deutliche Verbesserung zu erwarten wäre. Eine Voraussetzung dafür bildet eine forschungskompatible elektronische Patientenakte (ePA), für die nun die gesetzlichen Grundlagen geschaffen wurden (§363 und §287a Sozialgesetzbuch (SGB)). Allerdings müssen diesen Möglichkeiten erst genutzt und insbesondere die Verknüpfung von Daten aus der ambulanten und stationären Versorgung umgesetzt werden.

4. Ungleiche Finanzierung

Die heutigen Finanzierungsmodelle berücksichtigen in unzureichendem Ausmaß den Aufwand für medizinische Leistungen, in dem prozedurale Tätigkeiten höher als Patientenkontakte in der sogenannten sprechenden Medizin bewertet werden. Die gegenwärtigen Finanzierungsmodelle ermöglichen Fehlanreize und fördern die Konkurrenz auch zwischen nicht vergleichbaren Leistungserbringern. Andererseits werden noch immer Leistungen vergütet, für deren Wirksamkeit und Effizienz kein eindeutiger Nachweis gegeben ist. Empfehlungen, die letztlich die Grundlage für eine Finanzierung darstellen, sind teils noch immer eher Eminenz- als Evidenz-basiert.

5. Mangel an Daten und an Versorgungsforschung

Ursache vieler Herausforderungen einer nachhaltigen Versorgung ist ein Mangel an flächendeckenden Daten zur Versorgung und an strategischer und strukturierter Vernetzung von Datenbanken und – so vorhanden – Registern. Teil des Problems ist dabei eine qualitätsgesicherte Versorgungsforschung nicht nur in Deutschland, sondern auch – mit Ausnahmen z. B. in den angelsächsischen und skandinavischen Ländern – weltweit.

Lösungsvorschläge

Die genannten Herausforderungen und Defizite der Versorgung erfordern Lösungen, die nicht allein innerhalb der Medizin bzw. Gesundheitsberufe lösbar sind.

1. Erhebung der Präferenzen der Gesellschaft, und vor allem der Patienten, in der Versorgung

Erforderlich ist eine regelmäßige Überprüfung des Konsensus zur Rolle der Gesundheit und damit auch der Gesundheitsversorgung in der Gesellschaft. Dazu müssen die Präferenzen und Bedürfnisse der Patienten gezielt erhoben werden und die partizipative Forschung, d. h. die aktive Einbindung der Patienten in klinische Forschungskonzepte, initiiert bzw. ausgebaut werden. So können letztlich auch unrealistische Erwartungshaltungen sowohl auf Leistungserbringerseite als auch patientenseitig identifiziert und thematisiert werden.

2. Intensive Rekrutierung von Nachwuchs für alle Gesundheitsberufe

Die Steigerung der Attraktivität dieser Berufe erfordert eine neue Definition der Karrierewege unter Berücksichtigung der Work-Life-Balance durch kreative Arbeitszeitmodelle, aber nicht zuletzt auch durch eine adäquate Honorierung. Besonderes Augenmerk sollte auf den Nachwuchs in der Universitätsmedizin und den im medizinischen Bereich tätigen außeruniversitären Forschungsinstitutionen gelegt werden. Nur so kann die notwendige klinische und klinisch-experimentelle Forschung vorangetrieben werden, um die Basis für die zukünftige Versorgung zu legen. Initiativen des BMBF und der DFG zur Förderung wissenschaftlich forschender Ärztinnen und Ärzte ((Advanced) Clinician Scientists und Medical Scientists) weisen in die richtige Richtung. Ebenso von Bedeutung ist eine Stärkung der Forschung im nicht-ärztlichen Bereich, deren Grundlage die Neudefinition von Gesundheitsberufen und deren Akademisierung darstellt. Dies wird neue Möglichkeiten der interdisziplinären Kooperation zur Optimierung der Versorgung eröffnen.

3. Kooperative Vernetzung der Infrastrukturen

Sinnvoll wäre eine bessere Koordination der Leistungserbringer bei gleichzeitiger Abgrenzung von Kompetenzen und bei gleichzeitiger Optimierung des Finanzierungssystems. Eine koordinierte Schwerpunktsetzung könnte mit der Entwicklung von Profilbereichen in der Universitätsmedizin beginnen (Wissenschaftsrat 2016) und in der Folge auf andere regionale und überregionale Versorgungsebenen übertragen werden. Die notwendige Vernetzung der verschiedenen Versorgungsebenen erfordert eine Beschleunigung aller Initiativen zur Digitalisierung. Nicht zuletzt sollten vor allem im Bereich der spitzenmedizinischen Versorgung „Freiräume" oder „Reservestrukturen" geschaffen werden, die laufend qualitätsgesichert Modellprojekte z. B. in der Innovation, in der Spitzenmedizin oder in der regionalen Vernetzung testen, die bei akutem Bedarf sofort in das Versorgungssystem integriert werden können.

4. Neue Finanzierungsmodelle

Die derzeitigen Finanzierungsschlüssel sind nicht durchgängig nachvollziehbar und immer wieder geeignet, falsche Anreize entstehen zu lassen.

Verzerrungen entstehen u. a. durch Pauschalfinanzierungen (DRG). Dringend erforderlich ist ein neues Finanzierungssystem, das sich an Qualität, Effizienz, Verteilungsgerechtigkeit und volkswirtschaftlichen Gesamtkosten orientiert (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften 2012). Neue Finanzierungssysteme sollten als Steuerungssysteme die Kooperation der Leistungserbringer und der Infrastrukturen gezielt langfristig fördern. Des weiteren bewies die aktuelle COVID19-Pandemie die Sinnhaftigkeit, bestimmte Strukturen und Personal (z. B. Intensivkapazitäten) vorzuhalten, um Krisen in der Versorgung rasch begegnen zu können. Solche „Freiräume" oder „Reservestrukturen" benötigen eine langfristige und nachhaltige Finanzierung und stellen eine wichtige Basis der zukünftigen nachhaltigen Versorgung dar.

5. Fehlende Forschung in der Versorgung

Viele Aspekte der Herausforderungen für eine nachhaltige Versorgung gehen auf einen Mangel an qualitativ hochwertigen Daten im Gesundheitssystem zurück. Für wesentliche nicht-übertragbare Krankheiten fehlen Register oder prospektive Langzeitbeobachtungsstudien. Die Wirksamkeit vieler präventiver und therapeutischer Maßnahmen, die oft komplexe Interventionen darstellen und entsprechend den Standards entwickelt und evaluiert werden sollten, ist weiterhin nicht genügend und angemessen geprüft, was nicht ausreichend Evidenz-basierte Leitlinien begünstigt. Grundsätzlich ist eine Förderung und Vernetzung der Versorgungsforschung unter Einbindung partizipativer Forschung in Deutschland unbedingt erforderlich. Grundlagen dafür sind effiziente Infrastrukturen, innovative und innovationsfördernde Finanzierung vor allem der Universitätsmedizin und die Vernetzung aller Partner. Parallel dazu bedarf es einer nachhaltigen Förderung klinischer Studien, da dies den zentralen Zugang zu medizinischer Evidenz darstellt (DFG 2018; Wissenschaftsrat 2018). Spezielle Möglichkeiten der Förderung, wie z. B. Innovationsfonds beim G-BA oder die sogenannte „Erprobungsrichtlinie" nach SGB V, sollten unter Einbindung aller Stakeholder, einschließlich der Krankenkassen ausgeweitet werden.

Fazit

Deutschland steht auf der Basis eines sehr guten Gesundheitssystems dennoch vor der sehr große Herausforderung, dieses Niveau der Versorgung auch für die

nächste Generation zu bewahren. Wenn das Aufrechterhalten der medizinischen Versorgung über die heutige Generation hinaus (also nachhaltige Versorgung) einem gesellschaftlichen Konsens entspricht, dann müssen die Maßnahmen zur Rekrutierung für Gesundheitsberufe, Vernetzung der Infrastrukturen mit neuen Finanzierungs- und Steuerungssystemen, aber auch im Besonderen für die Forschung in Klinik und Versorgung ergriffen werden. Dies wird nur durch eine gemeinsame Anstrengung alle Stakeholder für ein solches Makrosystem einer nachhaltigen Versorgung möglich werden.

LITERATUR

Berwick, Donald M./Nolan, Thomas W./Whittington, John (2008): „The Triple Aim: Care, Health, And Cost". In: Health Affairs 27(3), S. 759–769.

Bundesministerium für Gesundheit (2019): Agenda für mehr Nachhaltigkeit in Gesundheit und Pflege. Ressortbericht des Bundesministeriums für Gesundheit zur Umsetzung der Deutschen Nachhaltigkeitsstrategie. Berlin: Die Bundesregierung, https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975274/1631014/7110a7e99a14d34160a5735f74ab7a74/2019-05-28-bmg-ressortbericht-gesundheit-und-pflege-data.pdf?download=1, besucht am 12.2.2021.

DFG (2018): Klinische Studien. Stellungnahme der Arbeitsgruppe ‚Klinische Studien' der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung. Bonn: Deutsche Forschungsgemeinschaft, https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2018/181025_stellungnahme_ag_klinische_studien.pdf, besucht am 12.2.2021.

Die Bundesregierung (2016): Deutsche Nachhaltigkeitsstrategie. Neuauflage 2016. Berlin: Die Bundesregierung, https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975292/730844/3d30c6c2875a9a08d364620ab7916af6/deutsche-nachhaltigkeitsstrategie-neuauflage-2016-download-bpa-data.pdf, besucht am 5.2.2021.

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2012): Nachhaltige Medizin. Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Bern: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, https://www.samw.ch/dam/jcr:e9a15539-ca10-4a25-a4ed-84ca38bf04a5/positionspapier_samw_nachhaltige_medizin.pdf, besucht am 4.2.2021.

UN World Commission on Environment and Development (1987): Report of the World Commission on Environment and Development: Our Common Future. Oxford: Oxford University Press.

Wissenschaftsrat (2016): Perspektiven der Universitätsmedizin (Drs. 5663-16). Weimar: Wissenschaftsrat, https://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/5663-16.pdf?__blob=publicationFile&v=1, besucht am 12.2.2021.

Wissenschaftsrat (2018): Empfehlungen zu Klinischen Studien (Drs. 7301-18). Hannover: Wissenschaftsrat, https://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/7301-18.pdf?__blob=publicationFile&v=1, besucht am 12.2.2021.

Konrad Reinhart, Annette von Butler und Jürgen Graf

STRATEGIEN ZUR ÜBERWINDUNG DER STRUKTUR- UND QUALITÄTSMÄNGEL IM DEUTSCHEN GESUNDHEITSWESEN

Ausgangssituation

Bei der Zahl der vermeidbaren Todesfälle durch die Corona-Pandemie stand Deutschland im internationalen und europäischen Vergleich gemessen an der Zahl der Infizierten und Verstorbenen in der ersten Phase der Pandemie relativ gut da. Die Positionierung Deutschlands in diesem Ranking wurde von Spitzenpolitikern genutzt, um die seit Jahrzehnten propagierte, aber nie durch entsprechende Indikatoren oder Leistungszahlen belegte Behauptung zu bestätigen: „Deutschland hat eines der besten Gesundheitssysteme der Welt". Im März 2021 rangierte Deutschland bei der Zahl der COVID19 bedingten Todesfälle pro 100.000 Einwohner mit Rang 43 bereits jedoch im vorderen Drittel der Ländern mit der höchsten Zahl der Todesfälle.

Die Leistungsfähigkeit eines Gesundheitssystems wird international unter anderem anhand des Anteils der Gesundheitsausgaben am Bruttoinlandsprodukt, der Zahl des medizinischen Personals und der vermeidbaren Todesfälle pro Kopf der Bevölkerung bewertet. Als vermeidbar werden Sterbefälle bezeichnet, die bei angemessener Prävention, Diagnostik oder Therapie hätten verhindert werden können.

Im europäischen Vergleich liegt Deutschland bei den Pro-Kopfausgaben für das Gesundheitswesen 40 % über dem EU-Durchschnitt und ist somit Spitzenreiter. Mit etwa 219.000 vermeidbaren Todesfällen pro Jahr nimmt Deutschland im EU-Länder-Ranking einen Platz im Mittelfeld ein (OECD & European Observatory on Health Systems and Policies 2019). Bei den häufig auftretenden Erkrankungen wie Herzinfarkt und Sepsis, für die internationale Vergleichszahlen hinsichtlich der 30-Tages- bzw. Krankenhaussterblichkeit vorliegen, werden die Qualitätsmängel besonders deutlich. In Slowenien, Polen, Dänemark, Norwegen, Schweden, den Niederlanden und Island liegt die Sterblichkeit beim akuten Herzinfarkt bei 4% bzw. darunter, in Deutschland beträgt sie 8 %; nur in Litauen, Lettland und Estland ist sie höher (OECD & European Observatory on Health Systems and Policies 2019). Die Sepsis-Sterblichkeit beträgt in Deutschland 41,7 %

und ist damit deutlich höher als in Großbritannien (32,1 %), in den USA (23,2 %) und in Australien (18,5 %) (Fleischmann-Struzek et al. 2018; OECD & European Observatory on Health Systems and Policies 2019).

Im Ländervergleich liegt Deutschland nach OECD-Statistiken bei der Zahl der Intensiv- und Krankenhausbetten sowie Ärzten in der Spitzengruppe und verfügt pro Kopf der Bevölkerung über mehr Pflegekräfte als Australien, die USA oder England. Die Zahl der jährlichen Arztbesuche ist in diesen drei Ländern mit jeweils sieben, vier und fünf Arztkonsultationen pro Kopf der Bevölkerung deutlich geringer als in Deutschland mit zehn Arztbesuchen. Wir haben demzufolge kein Ressourcenproblem.

Ursachen für das Missverhältnis zwischen Ergebnisqualität und Kosten

Mangelndes Qualitätsbewusstsein, fehlende externe Qualitätskontrolle, durch unzureichende Reformanstrengungen und finanzielle Fehlanreize verursachte Strukturmängel, die zu einem Überangebot von medizinischen Dienstleistungen führen, gehören zu den Hauptursachen für diese Situation. Mängel bei der Qualifikation des medizinischen Nachwuchses, hierarchische, nicht mehr zeitgemäße Führungsstrukturen und unzureichende Patientenorientierung tragen in Kombination mit dem Überangebot an Krankenhaus- und Intensivtherapiebetten zur hohen Unzufriedenheit mit den Arbeitsbedingungen und zur hohen Fluktuation qualifizierter Fachkräfte bei. Auch diese Situation wirkt sich negativ auf die Versorgungsqualität aus.

Seit der Sozialgesetzgebung Bismarcks von 1883 hat die Politik die Verantwortung für das Gesundheitswesen nach dem Vorbild des dem mittelalterlichen Ständestaats entlehnten Prinzips des Korporatismus an die Interessenverbände der Ärzte, Sozial- und Krankenversicherungen und Krankenhäuser übertragen. Mit der Schaffung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat der Gesetzgeber im Rahmen eines der letzten Reformversuche des Gesundheitswesens das korporatistische Prinzip 2004 in vollem Umfang bestätigt. Dem G-BA kommt im deutschen Sozialrecht eine einzigartige Sonderrolle zu: er ist als „Organ der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen" *de facto* in der Rolle eines „Gesetzgebers" im Gesundheitswesen. Die Rolle der Politik ist auf die Rechtsaufsicht durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) beschränkt. Das gesamtgesellschaftliche Interesse bzw. die Gemeinwohlorientierung ist im GBA nicht

verankert. Die Vertreter von Patientenorganisationen haben dort Antrags-, aber kein Stimmrecht. Die Entscheidungen dieses Gremiums sind stark von den Partikularinteressen der dort vertretenen Interessenvertreter der gesetzlichen Krankenkassen und der Leistungserbringer (Kassenärztliche und Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Deutsche Krankenhausgesellschaft) geprägt.

Durch ihre dominierende Rolle tragen die Organe der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen einen großen Teil der Verantwortung für die strukturellen Fehlentwicklungen, Qualitätsmängel und die Unwirtschaftlichkeit des deutschen Gesundheitssystems der letzten Jahrzehnte. Die Parlamentarier können zwar jederzeit mit Gesetzen und Verordnungen Fehlentwicklungen und Defizite im Gesundheitswesen korrigieren – alleine seit 2018 mit 60 derartigen Maßnahmen –, ohne dass damit die unbefriedigende Leistungs-, Qualitäts- und Kostenbilanz verhindert werden konnte.

Mit Einführung des Diagnose Related Group (DRG) Systems in den 1990er Jahren wurde die bettenbelegungsbezogene Kostenvergütung durch ein fall- und vermeintlich leistungsbezogenes Vergütungssystem ersetzt. Im Gegensatz zum angestrebten Ziel einer Leistungs- und Transparenzsteigerung hat diese Maßnahme durch systemimmanente Fehlanreize wesentlich zu einer angebotsorientierten Medizin mit Fallzahlerhöhung, Renditeorientierung und Qualitätsverschlechterung im stationären Gesundheitswesen in Deutschland beigetragen. Diese Fehlentwicklung ist ein wesentlicher Grund dafür, dass in ca. 40 % der deutschen Kliniken Operationen und Eingriffe durchgeführt werden, obwohl dafür keine ausreichende medizinische Expertise oder Ausstattung vorliegt. Es ist durch wissenschaftliche Publikationen belegt, dass dadurch in Deutschland Tausende unnötige Todesfälle und Komplikationen zu beklagen sind (Hemschemeier et al. 2019).

Fehlende externe Qualitätskontrolle und Priorisierung der Patientensicherheit

Bis zum heutigen Tag liegt im selbstreferentiellen deutschen Gesundheitssystem die Verantwortung für die Qualitätssicherung und -kontrolle allein in den Händen des G-BA, den Ärztekammern, der Ärzteschaft und der Krankenhäuser. In den 15 Jahren seines Bestehens wurden lediglich für 14 Erkrankungen bzw. Eingriffe Qualitätsindikatoren verfügt, die für alle Krankenhäuser verbindlich sind. Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer des GBA für derartige Verfahren

beträgt acht Jahre. Auch die Kostenentwicklung ist nicht unwesentlich von den Entscheidungen des GBA abhängig. Die Gesamtkosten für das Gesundheitswesen beliefen sich im Jahr 2017 auf 375,6 Milliarden €. Dies entspricht einem Anstieg um 4,7 % oder 16,9 Milliarden € gegenüber 2016 bzw. 11,5 % des Bruttoinlandsprodukts (BIP).

Beispiele für externe Qualitätskontrolle und Strukturmaßnahmen im internationalen Vergleich

Im rein marktwirtschaftlich geprägten Gesundheitssystem der USA gibt es über 200 für alle Krankenhäuser verbindlichen Qualitätsindikatoren, anhand derer sich Patienten transparent über die Behandlungsqualität auf der Basis von Komplikations- und Sterblichkeitsraten informieren können. Die Ausgaben dieses primär wettbewerblich aufgestellten Gesundheitswesens lagen 2017 bei 17,1 % des BIP, eine Gleichbehandlung der Bevölkerung ist nicht gegeben.

Das staatlich geprägte Gesundheitssystem Australiens unterscheidet sich hinsichtlich der Qualitäts-, Sicherheits- und Qualifizierungskultur z. B. durch notwendige Rezertifizierung der ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, Mindestmengenregelungen für Operationen und Interventionen sowie Regeln der Patientenallokation erheblich vom deutschen Gesundheitssystem. Dort werden nur Krankenhäuser zugelassen, die über festgelegte Mindeststandards in Bezug auf die Organisation und auch konkrete Behandlungssituationen verfügen, wie das aus der Luftfahrt übernommene System der anonymen Berichterstattung über gefährliche Vorfälle, die sogenannten *Critical Incident Reporting Systems* (CIRS). Die Auswertung erfolgt anonym durch Fachexperten über externe, staatlich finanzierte Kommissionen für Exzellenz im Gesundheitswesen (Clinical Excellence Commission 2012). In England wird die Behandlungsqualität wichtiger Erkrankungen regelmäßig durch externe Expertenaudits auf Basis der Analysen von Krankenakten untersucht (NCEPOD 2015).

Innerklinische Herzkreislaufstillstände gelten als die häufigste Einzelursache für vermeidbare Todesfälle im Krankenhaus (Donaldson et al. 2014). Deshalb gehört es in zahlreichen westlichen Industrienationen wie Australien, Canada, England, den USA und den Niederlanden zu den verbindlichen Qualitätsstandards und Akkreditierungsvoraussetzungen von Krankenhäusern die krankenhausweite

Schulung des medizinischen Personals in der Früherkennung von innerklinischen Notfällen und von fachübergreifende „Rapid Response"-Teams mit Expertise in der Behandlung von Notfällen (Royal College of Physicians 2017). In Deutschen Krankenhäuser erfolgt derzeit lediglich eine Schulung des Personal in der Wiederbelebung, und Notfallteams werden in der Regel erst beim Vorliegen eines Herzstillstands aktiv (Heller & Koch 2020). Daten aus dem Deutschen Reanimationsregister legen nahe, dass in Deutschland jährlich mehr als 30.000 Patienten im Krankenhaus einen Herzkreislaufstillstand erleiden. Mehr als ein Drittel der innerklinischen Herzkreislaufstillstände ereignet sich unbeobachtet, die Überlebensrate beträgt lediglich 25 % (Seewald et al. 2020). Die Langzeitfolgen sind bei den meisten Überlebenden erheblich. In Australien führte im Zeitraum von 2007 bis 2014 zu einer 46 %igen Reduktion der Häufigkeit von Herzkreislaufstillständen, einem Rückgang der Sterblichkeit bei Herzkreislaufstillständen um 54 %, der Gesamtkrankenhaussterblichkeit um 19 % und einer Verringerung erfolgloser Wiederbelebungsversuche um 35 % (Chen et al. 2016).

In Dänemark sank die Herzinfarktsterblichkeit in den vergangenen zehn Jahren von rund 8 % auf 4 %, nachdem die Anzahl der für die Behandlung von akuten Herzinfarkten zuständigen Kliniken drastisch von 50 auf 4 reduziert wurde. In Deutschland liegt die Sterblichkeit nach Herzinfarkt bei 8 %. In absoluten Zahlen heißt das: Hätte Deutschland dieselbe Herzinfarktsterblichkeitsrate wie Dänemark, würden hierzulande jährlich rund 7.000 Menschen weniger sterben. Auch in Slowenien, Polen, Dänemark, Norwegen, Schweden, den Niederlanden und Island ist die Wahrscheinlichkeit einen akuten Herzinfarkt zu überleben, doppelt so hoch wie in Deutschland (Hemschemeier et al. 2019; OECD & European Observatory on Health Systems and Policies 2019).

Verglichen mit einer Reihe anderer westlicher Industrienationen ist auch die Krankenhaussterblichkeit bei Sepsis in Deutschland überdurchschnittlich hoch (Fleischmann-Struzek et al. 2018). Ursächlich hierfür sind a) die aufgezeigten innerklinischen Struktur-, Organisations- und Schulungsmängeln und b) eine unzureichende Aufklärung der Menschen über Präventionsmöglichkeiten, Frühsymptome und darüber, dass es sich bei einer Sepsis um einen Notfall handelt. Beispielhaft für die Mängel bei der gesundheitlichen Aufklärung sind die niedrigen Impfquoten gegen die Erreger von Lungenentzündung und Grippe, die z. B. in Deutschland weniger als halb so hoch sind wie in England, Australien und den USA (Fleischmann-Struzek et al. 2018).

Die jahrzehntelange der Vernachlässigung der Infektionsmedizin und des öffentlichen Gesundheitsdienstes in Deutschland sticht nicht nur im Kontext der COVID19-Pandemie ins Auge. Bezogen auf die Einwohnerzahl ist die Zahl der Ärzte mit einer Qualifikation in der Infektionsmedizin in den USA und Schweden viermal so hoch wie in Deutschland. Für die jährlich über 300.000 Patienten mit Sepsis und die ca. 4 Millionen Patienten, die wegen Infektionen oder infektiösbedingten Komplikationen in deutschen Krankenhäusern behandelt werden, kann dies eine erhebliche Einschränkung der Behandlungsqualität bedeuten. Einer der Gründe für die geringe Zahl von Ärzten mit einer Qualifikation in der Infektionsmedizin ist deren mangelnde Attraktivität. Der Infektionsmedizin wurde bislang der Status eines eigenständigen Fachgebiets bislang verweigert (Fätkenheuer et al. 2016).

Was brauchen wir für ein leistungsfähiges, nachhaltiges Gesundheitssystem?

Wir brauchen Reformanstrengungen, die zu einer erheblichen Verringerung der vermeidbaren Todesfälle und zur Verbesserung der Qualität und damit Kosteneffizienz führen. Hierfür sind Struktur- und Organisationsschwächen zu beheben. Dies erfordert die Überwindung der von Partikularinteressen geprägten Entscheidungsstrukturen des GBA und die Etablierung einer Gemeinwohlorientierung zur Daseinsvorsorge. Solange derartige Struktur- und Organisationselemente nicht existieren, könnte der Gesetzgeber stärker als bisher durch Ersatzvornahmen und in Form entsprechender Verordnungen die vordringlichsten Struktur- und Qualitätsmängel beseitigen.

Als dringlichste Maßnahmen erscheinen:

- die Schaffung eines angemessenen Verhältnisses von Krankenhausbetten zu medizinischem Personal, eine Hierarchisierung der Patientenallokation in Bezug auf die bestmögliche Behandlung, eine stärkere Verbindung von ambulanter und stationärer Versorgung sowie die Definition von strukturellen und personellen Mindestvoraussetzungen für die Durchführung bestimmter Eingriffe bzw. der Behandlung von bestimmten Erkrankungen (Mindestmengen);
- eine sukzessive Erhöhung der Attraktivität der medizinischen Fachdisziplinen, die im Rahmen der ausgeprägten Subspezialisierung marginalisiert oder die nur als Subspezialisierung erwerbbar und damit unattraktiv wurden,

wie z. B. der öffentliche Gesundheitsdienst, Hygiene, Infektionsmedizin, Notfallmedizin und Intensivmedizin;

- die Stärkung der Krankheitsprävention durch intensivere gesundheitliche Aufklärung als dies derzeit der Fall ist. Verbesserte finanzielle Ausstattung des Robert Koch-Instituts, das mit einem Jahresetat von ca. 100 Millionen € lediglich ein Hundertstel des Betrags (11 Milliarden US-$) erhält, mit dem in den USA die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ausgestattet sind;
- die Weiterentwicklung des DRG-Systems mit der Abschaffung von Fehlanreizen, durch die die Krankenhäuser zu unnötigen Kapazitätserweiterungen animiert werden und die indirekt von schlechter Behandlungsqualität profitieren, weil z. B. die Behandlung von Komplikationen auf der Intensivstation profitabel vergütet wird;
- die Schaffung und Förderung von Institutionen in Analogie zu Clinical Excellence Commissions, die Gesundheitseinrichtungen bei der Qualitätsverbesserung beraten, unterstützen und fördern;
- eine Förderung der Digitalisierung der Medizin im stationären (elektronische Gesundheitsakte) und ambulanten Bereich (Gesundheitskarte) zur Verbesserung der Transparenz für die Patienten und Behandler in Bezug auf ihre Erkrankungen und dadurch die Vermeidung von Redundanzen bei Diagnostik und Therapie.

Auf der Ebene der Krankenhäuser und anderer Dienstleister im Gesundheitswesen sind folgende Maßnahmen erforderlich:

- fachabteilungsübergreifende Verankerung und stärkere Priorisierung der Qualitätssicherung und Patientensicherheit als Unternehmensziele, mit Verpflichtung der Veröffentlichung morbiditätsadjustierter Daten;
- Entwicklung einer angemessenen Führungs-und Unternehmungskultur, in deren Mittelpunkt Patientenzentrierung und die Wertschätzung und Weiterentwicklung des Personals steht;
- Förderung der evidenzbasierten und am Patienteninteresse und nicht der am Umsatz orientierten Medizin;
- eine systematische Ausbildung des medizinischen Personals in der Früherkennung von medizinischen Notfällen, durch Weiterentwicklung der derzeitigen Reanimationsteams zu abteilungsübergreifenden, medizinischen Notfall/Rapid-Response-Teams und –Systemen;

- Abteilungsübergreifende unabhängige Auswertung von *Critical Incidence Reporting Systemen* (CIRS);
- Schaffung von Transparenz durch Beteiligung an regionalen und nationalen Qualitätsverbesserungsinitiativen;
- Erleichterung der Qualitätssicherung und -kontrolle durch die Einführung von elektronischen Krankenakten.

LITERATUR

Chen, Jack/Ou, Lixin/Flabouris, Arthas et al. (2016): „Impact of a standardized rapid response system on outcomes in a large healthcare jurisdiction". In: Resuscitation 107, S. 47–56.

Clinical Excellence Commission (2012): Clinical Focus Report From Review Of Root Cause Analysis and/or Incident Information Management System (IIMS) Data. Recognition and Management of Sepsis. Sydney: Clinical Excellence Commission, https://www.cec.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0004/259375/Clinical-Focus-Report-Recognition-and-Management-of-Sepsis.pdf, besucht am 16.2.2021.

Donaldson, Liam J./Panesar, Sukhmeet S./Darzi, Ara (2014): „Patient-Safety-Related Hospital Deaths in England: Thematic Analysis of Incidents Reported to a National Database, 2010–2012". In: PLOS Medicine 11(6), S. e1001667.

Fätkenheuer, G./Kern, W. V./Salzberger, B. (2016): „An urgent call for infectious diseases specialists". In: Infection 44(2), S. 269–270.

Fleischmann-Struzek, C./Mikolajetz, A./Schwarzkopf, D. et al. (2018): „Challenges in Assessing the Burden of Sepsis and Understanding the Inequalities of Sepsis Outcomes between National Health Systems - Secular Trends in Sepsis and Infection Incidence and Mortality in Germany". In: Intensive Care Med 44(11), S. 1826–1835.

Heller, A. R./Koch, T. (2020): „Innerklinisches Notfallmanagement". In: Der Anaesthesist 69(10), S. 702–711.

Hemschemeier, Meike/Bittkowski, Meik/Stollorz, Volker (2019): Mindestmengen im Krankenhaus - Bilanz und Neustart. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung, https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/VV_Analyse_Mindestmengen_final.pdf, besucht am 5.2.21.

NCEPOD (2015): „Sepsis: Just Say Sepsis!". National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. https://www.ncepod.org.uk/2015sepsis.html, besucht am 16.2.2021.

OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2019): State of Health in the EU. Deutschland. Länderprofil Gesundheit 2019. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/2019_chp_de_german.pdf, besucht am 5.2.2021.

Royal College of Physicians (2017): National Early Warning Score (NEWS) 2. London: Royal College of Physicians, https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2, besucht am 16.2.2021.

Seewald, Stephan/Ristau, Patrick/Fischer, Matthias et al. (2020): Öffentlicher Jahresbericht 2019 des Deutschen Reanimationsregisters – Cardiac Arrest Center 2019. Nürnberg: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V., https://www.reanimationsregister.de/docman/oeffentliche-jahresberichte/cardiac-arrest-center/174-cac-oeffentlicher-jahresbericht-2019/file.html, besucht am 16.2.2021.

Angelika C. Messner

DIE NACHHALTIGE MEDIZIN IST EINE INTEGRATIVE MEDIZIN

Zusammenfassung

Die nachhaltige Medizin weiß um die Endlichkeit des menschlichen Lebens ebenso wie um die Begrenztheit der gesundheitsfachlichen und ökonomischen Ressourcen. Sie steht für eine gerechte Gesundheitsversorgung (auch) für die nachfolgenden Generationen, und zwar gleichermaßen individualmedizinisch wie mit Blick auf Public Health. Das zeitlich begrenzte Menschenleben im Blick, fokussiert sie das vitale Leben (*zoë*), das es nur innerhalb der Zeitspanne von Geburt und Tod gibt. Im Unterschied zur Maximalmedizin mit ihrem reduktionistischen Blick auf Krankheiten, der die Gesundheitspolitik in den Ländern des Globalen Nordens wesentlich bestimmt, agiert sie nicht im Zeichen unbegrenzten Wachstums und Fortschritts, sondern sie stärkt das vitale Leben bzw. die Gesundheit aller in gleicher Weise. Hierbei bezieht sie auch die Expertise von regionalen bzw. indigenen Medizinkulturen ein. Als integrative Medizin verbindet sie diese Medizinkulturen mit der so genannten ‚Schulmedizin' auf innovative und wissenschaftlich fundierte Weise. Die Dichotomie zwischen *bios* (die biophysische Beschaffenheit von Leben, außerhalb der Zeitspanne von Geburt und Tod) und *zoë* (das vitale Leben innerhalb der Zeitspanne von Leben und Tod) überwindend, löst sie die Frontstellung zwischen der ‚konventionellen' und der ‚Komplementärmedizin' auf. Sie weiß, dass die Medizin nur nachhaltig ist, wenn sie die Gesundheitsversorgung gemeinsam und in Allianz auf Augenhöhe mit allen unterschiedlichen Akteuren, Anbietern, Nutzern und Angehörigen gestaltet. Die nachhaltige Medizin hat die Gestaltung gesundheitsfördernder Lebenswelten ebenso wie die Stärkung der gesundheitlichen Eigenverantwortung und die Prävention im Blick.

Status Quo

Die Corona-Pandemie verstärkt die herrschenden Asymmetrien im sozialen und gesundheitspolitischen Gefüge, global und lokal. Mehrere Staaten, allen voran Madagaskar, Bolivien, Peru, Indien, Äthiopien und China, greifen offiziell auf indigene (regionale) Medizinkulturen als potente Diagnose- und

Heilmittel gegen Covid-19 zurück. Menschen auf allen Kontinenten suchen überdies, abhängig oder unabhängig von ihrer eigenen regionalen Herkunft, die Expertise tibetischer und ayurvedischer, vietnamesischer, chinesischer und japanischer Medizin (sowohl präventiv als auch kurativ) (Craig et al. 2020; Gerke 2020; IASTAM 2020). Seit Ende 2020 wird im chinesischen Kontext heiß über die Behandlung von COVID-19 mit Hilfe von Kräuterrezepturen debattiert, die auf traditionellem chinesischen Medizinwissen basieren – es geht darüber hinaus aber auch um Prävention und aufbauende Maßnahmen. Die Kombination von Rezepturen aus dem traditionellen Arzneimittelschrank (unter Rückgriff auf Erfahrungen bei der SARS-Epidemie 2002-2003) mit Heilmethoden der konventionellen Medizin, wird Anfang März 2020 u. a. in Italien, Iran, Pakistan, Serbien, Venezuela, Ungarn, Nigeria, Usbekistan eingesetzt. Inzwischen unterweisen chinesische Gesundheitsbeamte Ärzte und Pflegekräfte in 24 afrikanischen Staaten, und im April 2020 kamen Rezepturen aus taiwanesischen Forschungslaboren auf den Markt (China Daily 2020).

Indigene bzw. traditionelle Medizinen sind die Gesamtsumme des Wissens, der Fähigkeiten und der Praxen, die auf den Theorien, den Überzeugungen und den Erfahrungen verschiedener indigener Kulturen basieren, und die, ob erklärbar oder nicht, in der Erhaltung der Gesundheit sowie in der Prävention, Diagnose und der Verbesserung oder der Behandlung körperlicher und psychischer Erkrankung verwendet werden. Dieses Wissen, im Verlaufe der Industriellen Revolution als rückständig und primitiv abgewertet, basiert auf lokal gewonnenen detaillierten Kenntnissen in der Physiologie, Flora und Fauna. Im späteren 20. Jahrhundert wird die Notwendigkeit einer Verschränkung von medizinhistorischen, kulturwissenschaftlichen und anthropologischen Forschungssträngen mit klinischen und botanischen Studien erkannt. Der Medizinnobelpreis an Tu Youyou (屠呦呦) im Jahr 2015 markiert den bahnbrechenden Erfolg einer grundständigen Umsetzung dieser Herangehensweise in der klinischen Forschung. Erst der Rückgriff auf antike medizinische Quellen führte Tu Youyous jahrelange Laborstudien zur revolutionären (Wieder- bzw. Neu-) Entdeckung des Artemisinin-Wirkstoffs gegen Malaria. Die ernsthafte Aufmerksamkeit für indigenes Wissen erfordert einerseits die sorgfältige Erforschung von historisch lange zurückliegendem Wissen und den damit einhergehenden Praktiken. Andererseits bedarf es aber auch der wissenschaftlichen Erforschung von gegenwärtig angewandtem Heilwissen in allen Teilen der Welt, das nur in den seltensten Fällen fein säuberlich getrennt von biomedizinischen Wissenspraktiken eingesetzt wird. Die Schnittstelle zwischen Geschichte, klinischer Realität und gelebter Praxis birgt zweifelsohne das

Potential eines vertieften historischen Bewusstseins, das dazu anregen kann, gängige klinische Praktiken zu überdenken und gegebenenfalls zu modifizieren. Interessant ist etwa, welche Fragen Historiker und Kliniker gleichermaßen oder gemeinsam stellen, und wo sie aneinander vorbeireden. Dieses Spannungsfeld birgt Potential für neue und innovative Zugänge sowohl in der klinischen als auch in der medizinhistorischen und medizinanthropologischen Forschung.

Dies schließt Maßnahmen zur Gewährleistung von Sicherheit und Wirksamkeit ebenso ein wie die beständige Weiterentwicklung in Forschung und Praxis (World Health Organization 2021). Regionales Heilwissen stellt gegenwärtig in den Ländern des Globalen Südens (insbesondere in afrikanischen und südamerikanischen Kontexten) bis zu 80 %, in manchen ländlichen Gegenden bis zu 100 % der medizinischen Versorgung. In asiatischen Ländern wird häufig wahlweise die konventionelle oder die traditionelle Medizin angeboten. Beides ist auf Universitätsebene studierbar. In Ländern des Globalen Nordens wählen Patienten bzw. jeder zweite EU-Bürger aus einem ‚bunten Angebotskatalog' so genannter CAM (Komplementäre bzw. Alternativmedizin) (EUROCAM 2018), meist zusätzlich zur konventionellen Medizin. Dabei wird zumeist aus eigener Tasche bezahlt. Laut einer Forsa-Umfrage (2019) würden es vier von fünf Erwachsenen in Deutschland begrüßen, wenn sie als gesetzlich versicherte Patienten Anspruch auf Leistungen aus der Homöopathie, der Naturheilkunde sowie weiterer Therapiemethoden aus dem Bereich der integrativen Medizin hätten (ÄrzteZeitung 2019).

Die WHO fordert seit Jahrzehnten die Implementierung der Komplementären Medizin in die nationalen Gesundheitssysteme, weltweit (World Health Organization 2019). Im September 2020 erfolgte die offizielle Anerkennung von EUROCAM als Schnittstelle zwischen dem WHO-Regionalbüro Europa und der EU, um eine nachhaltige Gesundheitspolitik in allen EU-Ländern zu koordinieren. EUROCAM benennt 11 unterschiedlichen Diagnose- und Heilmethoden, die im europäischen Raum unter CAM firmieren: Akupunktur, Ayurveda, Anthroposophische Medizin, Kräutermedizin, Homöopathie, Naturheilkunde bzw. Traditionelle Europäische Medizin, Osteopathie, Chiropraktik, Shiatsu, Yoga und Traditionelle Chinesische Medizin (TCM). Letztere bekommt in der neuen ICD-11 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, mit 01.01. 2022) ein eigenes Kapitel mit 470 chinesischen Diagnosen, Syndromen und Zuständen. Es bildet damit annährend die gesamte TCM ab und markiert die offizielle Anerkennung und Integration dieser Medizin in die konventionelle (moderne) Medizin.

Die Forderung von drei Maßnahmen

1. Eine gerechte Primärversorgung mit Blick auf die nachfolgenden Generationen lässt sich nur unter Einbindung aller Beteiligten (Kunden, Nutzer und Anwender) und einer umfassenden ‚Gesundheitskompetenz' erlangen (Brinkhaus und Esch 2021). Überwindung des Gegensatzes zwischen *bios* und *zoë*: Bereits Kleinstkinder (Kindergarten- und Schulbildung dahingehend ausrichten) sollten lernen, zwischen den besonderen Strukturen der zeitlichen und ontologischen Sphären zu wechseln, sie auszugleichen und zu adjustieren. Sie erlernen Techniken der Selbst-Wirksamkeit und Grundlagen an Resilienz. Hierfür sind Edukations-Maßnahmen (Neuordnung der Curricula) notwendig.

2. Systematische Förderung intensiver Forschung zum klinischen Nutzen, Wirksamkeit und Sicherheit der CAM-Medizinkulturen. Intensivierte Zusammenarbeit zwischen WHO, EU und allen lokalen Akteuren in Europa und darüber hinaus.

3. Eine flächendeckende Einrichtung von Lehrstühlen (Integrative Medizin) an Medizinischen Hochschulen resultiert in einer fundierten Ausbildung der Mediziner, die neben den jeweils spezifischen medizinischen Nomenklaturen der regionalen Medizinen auch die sprachlichen und sozialen Kontexte dieser Medizinen beherrschen.

LITERATUR

ÄrzteZeitung (2019): „Integrative Medizin: Hohe Zustimmung für Homöopathie & Co auf Kasse". Springer Medizin Verlag. https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/Hohe-Zustimmung-fuer-Homoeopathie-Co-auf-Kasse-85708.html, besucht am 5.2.2021.

Brinkhaus, Benno/Tobias Esch (Hrsg.) (2021): Integrative Medizin und Gesundheit. Mit Geleitworten von Detlev Ganten und Eckhart G. Hahn. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

China Daily (2020): „Xi vows to aid developing nations' fight". National Health Commission of the People's Republic of China. http://en.nhc.gov.cn/2020-04/04/c_78787.htm, besucht am 5.2.2021.

Craig, Sienna R./Gerke, Barbara/van der Valk, Jan M. A. (2020): „Asian Medicines and Covid-19: An Introduction". Society for Cultural Anthropology. https://

culanth.org/fieldsights/asian-medicines-and-covid-19-an-introduction, besucht am 5.2.2021.

EUROCAM (2018): „Complementary and Alternative Medicine. CAM - for sustainable patient centred healthcare“. EUROCAM. https://cam-europe.eu/, besucht am 5.2.2021.

Gerke, Barbara (2020): „Thinking through Complex Webs of Potency: Early Tibetan Medical Responses to the Emerging Coronavirus Epidemic: Notes from a Field Visit to Dharamsala, India“. In: Medicine Anthropology Theory 7(1), S. 188–209.

IASTAM (2020): „IASTAM Webinars Series“. International Association for the Study of Asian Medicines. http://iastam.org/iastam-webinars/, besucht am 5.2.2021.

World Health Organization (2019): WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Genf: World Health Organization, https://www.who.int/publications/i/item/978924151536, besucht am 5.2.2021.

World Health Organization (2021): „Traditional, Complementary and Integrative Medicine“. World Health Organization. https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1, besucht am 5.2.2021.

Kurzlebensläufe der Autorinnen und Autoren

Axel Brakhage (axel.brakhage@leibniz-hki.de): Lehrstuhl für Mikrobiologie und Molekularbiologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und Wissenschaftlicher Direktor des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie in Jena (Leibniz-HKI). Die Infektionsbiologie human-pathogener Pilze gehört ebenso zu seinen Forschungsschwerpunkten wie die mikrobielle Kommunikation, die Suche nach mikrobiellen Wirkstoffen und die Entwicklung von Antibiotika. Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina (seit 2008), seit 2020 Vizepräsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Sprecher von InfectControl.

Andreas Diefenbach (andreas.diefenbach@charite.de): Leiter der Arbeitsgruppe Entwicklung des Immunsystems am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin Direktor des Instituts für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Er ist Experte auf dem Gebiet der Mikrobiologie und Infektionsimmunologie. Sein Hauptforschungsinteresse besteht darin, zu erkennen, wie das angeborene Immunsystem Infektionserreger wie Viren, Bakterien und Krebszellen identifiziert.

Angelika Eggert (angelika.eggert@charite.de): Vorsitzende der Gesellschaft für Kinderonkologie und -hämatologie (GPOH) und seit Juli 2013 Klinikdirektorin der Kinderonkologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Sie ist Expertin für Tumorerkrankungen bei Kindern, ihr Forschungsschwerpunkt sind Neuroblastome.

Detlev Ganten (detlev.ganten@charite.de): Facharzt für Pharmakologie und Molekulare Medizin und Gründungspräsident des World Health Summits. Wissenschaftlich hat er auf dem Gebiet der Evolution, Genomik, Genetik, Molekularbiologie, Therapie und Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, besonders Bluthockdruck gearbeitet. Träger des Verdienstordens des Landes Berlin sowie des Bundesverdienstkreuzes, Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der BBAW sowie der Légion d'Honneur, Frankreich.

Jürgen Graf (vv-ukf@kgu.de): Seit 2016 Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender des Universitätsklinikum Frankfurt/Main. Er ist Facharzt für Innere Medizin, Anästhesiologie und Intensivmedizin und führt die Zusatzbezeichnungen Notfallmedizin, Flugmedizin und Betriebsmedizin.

Achim D. Gruber (achim.gruber@fu-berlin.de): Direktor des Instituts für Tierpathologie an der Freien Universität Berlin, Mitherausgeber und Co-Autor der beiden deutschen Standardwerke zur Tierpathologie und als einziger Tiermediziner ordentliches Mitglied der BBAW

Jan Haaker (j.haaker@uke.de): 2009 Approbation als Apotheker, seit 2016 Leiter der Arbeitsgruppe Systems neuropharmacology of aversive learning am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, seit 2018 Mitglied der Jungen Akademie. Sein Forschungsinteresse liegt im Verstehen der neuropharmakologischen Mechanismen des affektiven Lernens und ihrer Folgen für das menschliche Verhalten.

Ernst Hafen (hafen@imsb.biol.ethz.ch): Professor am Institut für Molekulare Systembiologie der ETH Zürich, wo er sich nebst der molekulargenetischen Grundlagenforschung an der Taufliege Drosophila mit den Chancen einer Bürgerzentrierten Verwaltung von Gesundheitsdaten als Basis für eine faire und effiziente personalisierte Medizin befasst.

Heribert Hofer (hofer@izw-berlin.de): Zoologe und Direktor des Leibniz-Instituts für Zoo- und Wildtierforschung (IZW) in Berlin und Vizepräsident der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte, seit 2000 Professor für Interdisziplinäre Wildtierforschung an der Freien Universität Berlin

Stefan H.E. Kaufmann (kaufmann@mpiib-berlin.mpg.de): bis zu seiner Emeritierung 2019 Leiter der Abteilung Immunologie am MPI für Infektionsbiologie, aktuell Emeritus-Direktor dort und am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen sowie Fellow am Hagler Institute for Advanced Study at Texas A&M University in USA. Seit 1998 Honorarprofessor an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der BBAW und der European Molecular Biology Organization (EMBO). Auf der Basis seiner wissenschaftlichen Arbeiten entwickelte er einen Impfstoff gegen Tuberkulose, dessen Schutzwirkung derzeit in zahlreichen klinischen Phase III Studien überprüft wird.

Florian Kloß (florian.kloss@leibniz-hki.de): Chemiker und Leiter der Transfergruppe Antiinfektiva am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Hans-Knöll-Institut) in Jena. Die Schwerpunkte seiner Arbeiten sind die Leitstrukturqualifizierung, Medizinalchemie und zielgerichtete Entwicklung neuer antiinfektiver Substanzklassen.

Annette Künkele (annette.kuenkele@charite.de): Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin und Leiterin der Forschungsgruppe Pädiatrische Immuntherapie an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Schwerpunkt ihrer Forschungsarbeit ist die Entwicklung von Immuntherapien für solide Tumoren mit einem Fokus auf der CAR-T-Zelltherapie.

Max Löhning (max.loehning@charite.de): Universitätsprofessor in der Klinik für Rheumatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Leiter des Pitzer-Labors für Arthroseforschung am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Gastprofessor an der Goethe-Universität Frankfurt am Main und Mitglied der BBAW. Seine Forschungsschwerpunkte sind die zellulären und molekularen Ursachen der Arthrose sowie Immunantworten gegen insbesondere virale Infektionen.

Roman M. Marek (marek@bbaw.de) ist wissenschaftlicher Koordinator der Interdisziplinären Arbeitsgruppe „Zukunft der Medizin: Gesundheit für alle" der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

Christoph Markschies (praesident@bbaw.de): Präsident der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, seit 2015 Leiter des Berliner Instituts Kirche und Judentum. Seine Forschungsschwerpunkte sind vor allem die Geistes- und Ideengeschichte – insbesondere Gnosis und Montanismus sowie die Transformation der paganen Philosophie in der christlichen Theologie – im Kontext anderer Religionen, Auslegung der christlichen Bibel und ihre parallele jüdische Auslegungsgeschichte sowie die Geschichte und Gegenwart der jüdisch-christlichen Beziehungen.

Angelika C. Messner (messner@sino.uni-kiel.de): seit 2012 Leiterin des China-Zentrums an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Sprecherin der Societas Ethologica et Sociologica und Präsidentin der International Association for the Study of Traditional Asian Medicine (IASTAM). Ihre Forschungsschwerpunkte sind die affektiven und somatoformen Grundlagen von Transformationsprozessen in Asien und Europa.

Andreas Radbruch (radbruch@drfz.de): Seit 1996 Direktor des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin seit 1998 Professor für Experimentelle Rheumatologie an derCharité – Universitätsmedizin Berlin. Präsident der Europäischen

Föderation Immunologischer Gesellschaften (EFIS) und Mitglied der Europäischen Organisation für Molekularbiologie (EMBO), der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der BBAW. Sein Forschungsgebiet ist die Frage, wie das Immunologische Gedächtnis aufgebaut ist, wie es uns vor Infektionen schützt, aber auch chronische Entzündungen verursachen kann.

Nikolaus Rajewsky (rajewsky@mdc-berlin.de): seit 2006 Professor Systembiologe an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Seit 2008 Leiter des Berliner Instituts für Medizinische Systembiologie (BIMSB) innerhalb des Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin. Seine Arbeitsgruppe untersucht, wie RNA die Genexpression reguliert. Er ist außerdem Co-Koordinator von LifeTime, einer europaweiten Forschungsinitiative von mehr als 90 akademischen Instituten und 70 Unternehmen, die darauf abzielt, Zellen des menschlichen Körpers zu kartieren, ihre Funktionen und Veränderungen besonders im Krankheitsverlauf besser zu verstehen und behandeln zu können. Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der European Molecular Biology Organization (EMBO)

Konrad Reinhart (konrad.reinhart@charite.de): 1993 bis 2016 Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena; aktuell BIH-Visiting-Professor der Stiftung Charité und Senior Professor an der Charité – Universitätsmedizin Berlin; Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Gründungspräsident der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Global Sepsis Alliance. Seine Arbeiten zur Erforschung der Sepsis haben die medizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung der Sepsis aufgezeigt und zu einer besseren Arzneimittelsicherheit in der Sepsistherapie geführt.

Petra Reinke (petra.reinke@charite.de): Professorin für Innere Medizin, Nephrologie und Transplantationsmedizin. Ihr wissenschaftliches Interesse bezieht sich auf verschiedene Aspekte der Transplantationsmedizin und umfasst die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze (z. B. nicht-invasive Immun-Biomarker, Regulierung der Virus-Wirt-Interaktion, Erkennung und Ausrichtung von Gedächtnis-T-Zellen und adoptive Teff/Treg Zelltherapien). Gründungsdirektorin des Berlin Center for Advanced Therapies (BeCAT), stellvertretende Sprecherin des BIH Center for Regenerative Therapies (BCRT), Mitglied im Lenkungsausschuss der von der DFG geförderten Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies (BSRT) und des Stammzellzentrums des Berlin Institute of Health (BIH).

Niels C. Riedemann (niels.riedemann@inflarx.de): Vorstandsvorsitzender und Gründer der InflaRx Gruppe und ehemaliger Intensivmediziner und Chirurg. Er studierte Medizin in Freiburg und an der Stanford University in den USA. Als CEO der InflaRx GmbH und InflaRx Group entwickelt er neue Therapeutika, die u.a. bei akut lebensbedrohlichen Entzündungserkrankungen Schäden an Organen begrenzen oder verhindern sollen.

Michael Roden (michael.roden@ddz.de): Professor für Innere Medizin, Endokrinologie und Stoffwechselstörungen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Direktor der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie am Universitätsklinikum Düsseldorf, Wissenschaftlicher Geschäftsführer des Deutschen Diabetes-Zentrums und ein Sprecher des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in der Untersuchung des menschlichen Energiestoffwechsels. Ehrendoktor der Universitäten von Athen und Belgrad sowie Chairman der European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD); Mitglied des Wissenschaftsrates der Bundesregierung und der Regierungen der Länder, dort seit 2017 Vorsitzender des Medizinausschusses.

Hans-Hilger Ropers (ropers@molgen.mpg.de): Direktor emeritus am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und Facharzt am Institut für Humangenetik der Universität Mainz. Sein zentrales Forschungsthema ist die Aufklärung der molekularen Ursachen monogen vererbter Krankheiten zur Verbesserung der genetischen Krankenversorgung und der Genomforschung in Deutschland, Mitglied der Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) und der BBAW.

Britta Siegmund (britta.siegmund@charite.de): Seit 2013 Leiterin der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie und seit 2016 Centrumsleitung des CharitéCentrums 13, seit 2019 Vizepräsidentin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der BBAW.

Karl Sperling (karl.sperling@charite.de): Emiritierter Professor und Leiter des Instituts für Humangenetik der FU Berlin (heute Teil der Charité – Universitätsmedizin Berlin) Seine Forschungsschwerpunkte sind Zytogenetik und Analysen genetisch bedingter Krankheiten mit Chromosomeninstabilität. Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der BBAW.

Hans-Dieter Volk (hans-dieter.volk@charite.de): 2006 bis Ende 2020 Direktor des BIH Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), seit 1994 Leiter des Instituts für Medizinische Immunologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und seit 2011 der die Abteilung Immunologie der Labor Berlin Charité Vivantes GmbH. Hans-Dieter Volk verbindet immunologische Grundlagen- mit klinischer Forschung im Sinne eines translationalen Ansatzes, Schwerpunkte seiner Forschung sind u.a. die Biomarkerentwicklung, die Transplantationsimmunologie, die Immunpathogenese von Virusinfektionen der Herpesvirusgruppe und die Rolle inhibitorischer Zytokine und regulatorischer T-Zellen.

Annette von Butler (annette.vonbutler@sepsis-stiftung.de) ist Personal- und Organisationsentwicklerin und Sepsis-Überlebende. Sie arbeitet jetzt in der Abteilung für Strategie und Kommunikation der Sepsis-Stiftung.

Odette Wegwarth (wegwarth@mpib-berlin.mpg.de): Forschungsgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin (Deutschland). Sie arbeitet zu medizinischen Entscheidungsprozessen in der Onkologie und habilitierte 2015 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur statistischen Risiko(in-)kompetenz von Ärzten und Patienten im Bereich der Krebsfrüherkennung und -prävention. 2020 wurde sie mit einer Heisenberg-Professur in das Exzellenzförderprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft aufgenommen.

Lothar H. Wieler (president@rki.de): Präsident des Robert Koch-Instituts. Seine Forschungsschwerpunkte sind die molekulare Pathogenese und Evolution von Infektionserregern, die zwischen Tieren und Menschen übertragen werden können (Zoonosen). Er beschäftigt sich besonders mit multiresistenten Bakterien. Mitglied in zahlreichen wissenschaftlichen Beiräten, darunter im Europäischen Beirat für Gesundheitsforschung, (EACHR) in der Strategischen und Technischen Beratergruppe für Infektionsgefahren (STAG-IH) der WHO, Mitglied der *New One Health Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance* (WHO, FAO, und OIE) und stellv. Vorstandssprecher von InfectControl2020 ist er seit September 2020 auch Vorsitzender des International Health Regulation Review Committees (IHR.RC), welches im Mai 2021 der WHA seinen Bericht vorlegen wird; seit 2010 Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Seit September 2020 ist er zudem Vorsitzender des International Health Regulation Review Committees (IHR.RC), das der Weltgesundheitsversammlung (WHA) Bericht erstattet.

In der Reihe „Denkanstöße aus der Akademie“ erschienen bisher

1/Nov 2015
Franz-Xaver Kaufmann, Hans Günter Hockerts, Stephan Leibfried, Michael Stolleis, Michael Zürn
Zur Entwicklung von Forschung und Lehre zur Sozialpolitik an Universitäten in der Bundesrepublik Deutschland

2/Dez 2018
Christoph Markschies
Zwei Texte zur Akademie der Wissenschaften im einundzwanzigsten Jahrhundert

3/März 2020
Carola Lentz, Andrea Noll
Wissenschaftskooperationen mit dem globalen Süden: Herausforderungen, Potentiale und Zukunftsvisionen

4/März 2021
Jochen Gläser, Wolf-Hagen Krauth, Christine Windbichler, Michael Zürn
Befangenheit und Expertise in Berufungsverfahren: Ein wissenschaftspolitischer Denkanstoß

In der Reihe „Denkanstöße“ werden Beiträge von Mitgliedern der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) zu aktuellen forschungspolitischen und wissenschaftlichen Themen veröffentlicht. Die namentlich gekennzeichneten Beiträge geben die Auffassung der Verfasserinnen und Verfasser wieder. Sie repräsentieren nicht notwendigerweise den Standpunkt der Akademie als Institution.

ISBN 978-3-949455-00-1