

Disease Interception – große Chancen und ebensolche Herausforderungen für die Medizin der Zukunft



**Prof. Dr. med.
Frank Jessen**

Direktor der Klinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie der Uniklinik
Köln.

Krankheiten erkennen und aufhalten, bevor sie ausbrechen, ist eine faszinierende Vorstellung. Konsequenz zu Ende gedacht, könnte dies ein Leben in Gesundheit bis ins hohe Alter bedeuten. Das wäre nicht nur für den einzelnen Menschen, sondern auch für die immer älter werdenden Gesellschaften ein Segen. Das Konzept der Disease Interception hat genau dies zum Ziel. Unter Disease Interception wird der Nachweis der Entwicklung einer Krankheit mittels diagnostischer Biomarker bei klinisch gesunden Menschen und die nachfolgende Unterbrechung der Erkrankung durch effektive Therapie verstanden, wodurch das symptomatische Stadium der Krankheit gar nicht erst erreicht wird.

Damit unterscheidet sich Disease Interception von Prävention, die auf Verhinderung von Erkrankungen abzielt, sowie von der reinen Früherkennung, da Disease Interception immer auch eine effektive Therapie beinhaltet. Besonders vielversprechend ist dieser Ansatz bei Erkrankungen, die im vollen Ausprägungsstadium zu großem Leid führen und nur unzureichend behandelbar sind. Beispiele hierfür sind verschiedene Krebsformen und die Alzheimer-Krankheit.

In dem vorliegenden Buch aus der Schriftenreihe von „*Monitor Versorgungsforschung*“ wird das Konzept der Disease Interception in bisher einmaliger Form von verschiedenen Seiten beleuchtet. Hierbei wird einerseits deutlich, dass es bereits heute Ansätze der Disease Interception in der Versorgung gibt. Andererseits sind aber auch noch große Herausforderungen im medizinischen Sinn, auf rechtlicher und ethischer Ebene sowie in Bezug auf Kosten und deren Erstattung zu bewältigen, bevor Disease Interception als breites medizinisches Konzept einführbar ist.

Grundsätzlich stellt sich zunächst die Frage, ob Disease Interception überhaupt mit dem medizinischen Ansatz und der Gesundheitsfürsorge, insbesondere im Kontext einer solidarischen Finanzierung von Gesundheitsleistungen, vereinbar ist. Hierfür spricht zunächst eindeutig das Menschenrecht auf Gesundheit und deren Erhalt, welches von der WHO eingefordert wird. Damit verbunden ist die Frage, was unter dem Begriff *Krankheit* verstanden wird. Sozialrechtlich ist der Begriff in Deutschland nicht ausdefiniert, was auch dem Umstand Rechnung tragen soll, dass das Konzept *Krankheit* Entwicklungen unterliegt, die wissenschaftlich, aber auch gesellschaftlich bestimmt werden. Grundsätzlich gilt für Disease Interception, dass der Begriff der *Krankheit* von dem Auftreten klinisch erkennbarer Symptome oder Einschränkungen unabhängig sein muss.

Das Potenzial, welches in einer Entkopplung der Definition einer Krankheit von der Notwendigkeit des Vorliegens eines Symptoms liegt, wird am Beispiel des Screenings auf verschiedene Tumore, wie z. B. Prostata- oder Darmkrebs, deutlich. Diese Erkrankungen werden im idealen Fall durch technische Untersuchungen bzw. Biomarkerbestimmungen identifiziert und in einem asymptomatischen Stadium kurativ behandelt. Würde man auf das Entstehen von Symptomen warten, käme die Therapie häufig zu spät. Auch im Fall des asymptomatischen *Smoldering Myeloma* kann eine Behandlung bei bestimmten Patienten zu einer Verzögerung des Organbefalls und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen. Bei der Alzheimer-Krankheit wurde im letzten Jahr zunächst noch auf Ebenen von Forschungskriterien eine ausschließlich Biomarker-basierte Definition der Erkrankung eingeführt, die das vollständig asymptomatische Stadium umfasst. Man kann nach diesen Kriterien also eine Alzheimer-Krankheit diagnostizieren (und zukünftig hoffentlich wirksam behandeln), bevor kognitive Beeinträchtigungen vorliegen.

Eine der vielen großen Herausforderungen im Zusammenhang mit Disease Interception ist die Wahl der richtigen Zielgruppen. Diese hängt wesentlich von der Art des verwendeten diagnostischen Biomarkers ab. Je höher die Sensitivität und Spezifität eines Markers, desto besser. Entscheidend sind aber auch die positiven und negativen prädiktiven Werte, die beide von der Prävalenz einer Erkrankung in der jeweiligen Grundgesamtheit abhängen. Es kann also sein, dass ein Test mit einer hohen prädiktiven Wertigkeit in einem risikoangereicherten Setting (z. B. in Spezialambulanzen) eine Erkrankung im hausärztlichen Setting deutlich unsicherer nachweist und zu mehr falsch-positiven Resultaten führt. Da die Diagnose einer schwerwiegenden Erkrankung zu erheblichen psychischen Belastungen führt, müssen falsch-positive Ergebnisse vermieden werden. Eine

Anwendung von Disease Interception bei Personen mit ausgeprägtem Risiko kann die Gefahr falsch-positiver Befunde reduzieren und spart diagnostische Ressourcen. Die ersten Zielgruppen für neue Indikationen der Disease Interception werden deshalb wahrscheinlich Hochrisiko-Gruppen sein. Durch die rasante Entwicklung neuer Krankheitsmarker im Blut wie im Fall der Alzheimer-Krankheit oder durch mobile Technologien, wird die Identifikation von Risikogruppen zunehmend jedoch auch in der breiten Bevölkerung möglich sein.

Damit verwandt ist die Frage, mit welcher Wahrscheinlichkeit grundsätzlich das Auftreten der symptomatischen Phase einer Erkrankung mit einem jeweiligen Biomarker vorausgesagt werden kann. Im theoretischen Ansatz der Disease Interception würde ein Biomarker dies mit vollständiger Sicherheit tun. In der Realität der komplexen Biologie der meisten Erkrankungen sind aber manchmal nur Wahrscheinlichkeitsaussagen von z. B. 50 % oder 75 % in einem definierten Zeitraum möglich. In Abhängigkeit von Risiken und Kosten einer möglichen Therapie muss ein Konsens darüber gefunden werden, welche prädiktive Wahrscheinlichkeit für eine Disease Interception bei einer einzelnen Krankheit akzeptabel ist. Dies ist darin begründet, dass eine risikoreiche beziehungsweise teure Behandlung eines falsch-positiven Falls kritisch zu sehen ist. Dagegen kann der Einsatz einer Therapie, die selbst bei der Mitbehandlung von falsch-positiven Fällen nahezu keine Risiken und auch nur geringe Kosten verursacht, gerechtfertigt sein. Dies würde dem heutigen Einsatz von z. B. Cholesterinsenkern in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ähneln.

Ein weiterer Aspekt der Anwendung von Biomarkern bei beschwerdefreien Personen ist, dass Krankheiten in Bezug auf ihren konkreten Verlauf im Einzelfall oft nicht sicher abgeschätzt werden können. Neben der Frage, ob grundsätzlich mit ausreichender Sicherheit vorausgesagt werden kann, ob ein Krankheitsprozess symptomatisch wird oder nicht, haben Aussagen zur Dynamik der Symptomentwicklung erhebliche Konsequenzen, insbesondere bei Erkrankungen im höheren Lebensalter. Bei einem symptomfreien Intervall von bis zu 20 Jahren wie bei der Alzheimer-Krankheit ist es nicht sicher, ob ein Mensch, bei dem im Alter von 70 Jahren Amyloid-Pathologie diagnostiziert wird, eine Demenz entwickelt, bevor er verstirbt. Solche prädiktiven Unsicherheiten müssen bedacht werden, insbesondere wenn, wie oben ausgeführt, risikoreiche oder auch teure Therapien im Kontext von Disease Interception eingesetzt werden.

Der patientenbezogene Nutzen von Disease Interception wird unter ökonomischen, aber auch ethischen Gesichtspunkten beurteilt werden müssen. Bei genauer Betrachtung wird deutlich, dass die Grundlagen der heutigen Verfahren

des AMNOG zur Nutzenbewertung in Form von randomisierten, kontrollierten Studien mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet erscheinen, den möglichen Nutzen von Disease Interception zu bewerten. Ein wesentlicher Grund ist, dass bei vielen Erkrankungen, wie z. B. bei der Alzheimer-Krankheit, sehr lange Therapieverläufe erforderlich sind, um eine Verzögerung der Symptomentwicklung aus der präklinischen Phase heraus darzustellen und die Überlegenheit gegenüber einer Kontrollbedingung nachzuweisen. Aktuell wird Disease Interception nach der hiesigen Definition z. B. in der US-amerikanischen A4-Studie untersucht, bei der Amyloid-positive, kognitiv unbeeinträchtigte Personen über 42 Wochen mit einem Antikörper gegen Amyloid behandelt werden.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgen die GENERATION-Studien (Sponsor: Novartis), bei denen Personen mit sehr hohem oder erhöhtem genetischen Risiko plus Amyloid-Nachweis einen Beta-Sekretasehemmer über 5-8 Jahre zur Amyloidreduktion erhalten. Die Zielkriterien der genannten Studien sind jeweils das hinauszögern und eventuell Verhindern einer kognitiven Verschlechterung bei den zu Beginn unbeeinträchtigten Personen im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung. Eine weitere Frage betrifft in diesem Zusammenhang die Wahl des Endpunktes, der den patientenbezogenen Nutzen abbilden soll (Reicht eine kognitive Skala?) und welche Effektstärken erforderlich sind, um neben Wirksamkeit auch einen Patientennutzen zu belegen.

Weitere zentrale Fragen stellen sich in Bezug auf die zu erhebenden diagnostischen Daten. Es ist heute möglich, mit wenig Aufwand das gesamte Genom eines Menschen zu sequenzieren. Dies eröffnet die Möglichkeit, seltene Gene mit hoher Krankheitsrelevanz zu identifizieren. Einzelne Befunde können dabei zu erheblichen Konsequenzen führen, wie z. B. die Entfernung des Brustdrüsengewebes von Angelina Jolie als Folge der Kenntnis über eine Mutation im BRCA-Gen und eine positiven Familienanamnese für Brustkrebs.

Werden wir in Zukunft das gesamte Genom der gesunden Menschen sequenzieren und breite Biomarkerpanels anwenden, um mit Disease Interception zahlreiche Erkrankungen auszuschalten? Wie umfassend werden medizinische Eingriffe und Behandlungen bei symptomfreien Personen sein? Werden wir eines Tages auch das Genom der Keimbahn sequenzieren? Können sich vor dem Hintergrund der technologischen Entwicklungen die Grundsätze der Datensparsamkeit und der Zweckbindung halten?

Mit der Datengenerierung und dem Wissen darum sind bei beschwerdefreien Personen auch arbeits- und versicherungsrechtliche Effekte verbunden, die

bedacht und adressiert werden müssen. Es darf kein Zwang entstehen, bestimmte Untersuchungen durchführen zu lassen, und auch das Recht auf Nicht-Wissen muss gewahrt bleiben.

Es bleibt abzuwarten, inwiefern Algorithmen und *Deep Learning* künftig die medizinische Diagnostik bestimmen, Prognosen stellen und Behandlungen steuern werden. Wenn es soweit ist, müssen die Fragen, welche Daten zur Verfügung gestellt werden können und müssen, wie die Einwilligung zu gestalten ist und wie die Daten geschützt werden, in einem weit größeren Umfang diskutiert werden.

Eine Hoffnung von Disease Interception ist die Ersparnis von Kosten durch die Verhinderung schwerer, behandlungsbedürftiger Krankheitsstadien. Im Fall einer frühen Intervention bei der Alzheimer-Krankheit mit dem Erhalt der Selbstständigkeit kann diese Rechnung aufgehen. Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass andere Erkrankungen vermehrt auftreten können, nachdem eine Krankheit beherrscht wird (*competing risk*). Grundsätzlich erscheinen in Abhängigkeit von Therapiekosten, Effektivität der Therapie, Behandlungszeiträumen, konkurrierenden Risiken und weiteren Variablen sowohl positive wie negative Kostenszenarien möglich.

Verwandt hiermit ist die Frage, inwiefern Krankenkassen Kosten für Disease Interception übernehmen müssen. Grundsätzlich zahlen Kassen Maßnahmen zur Verhütung bzw. zur Verhinderung des Fortschreitens von Krankheiten, zur Früherkennung und zur Vorsorge. Disease Interception würde sich hier einfügen lassen. Gleichzeitig ist aber bei einem erfolgreichen Disease Interception-Ansatz die Frage des Ausgleichs zwischen den Kassen durch den Morbi-RSA zu klären, der die Kassen für gesunde Versicherte nicht belohnt. Es müssen also wahrscheinlich gesetzliche Anreize geschaffen werden, damit Disease Interception von Krankenkassen unterstützt werden kann.

Letztlich ist es der Patient, der in Maßnahmen zur Disease Interception einwilligen muss. Nach Definition handelt es sich bei Disease Interception um symptom- und beschwerdefreie Personen, die mit Wirkungen und Nebenwirkungen von Diagnostik und Therapie, aber auch mit Wahrscheinlichkeitsaussagen von Krankheitsverläufen und Therapieeffekten konfrontiert werden. Es ist zu befürchten, dass viele Menschen, aber auch aufklärende Ärzte die Komplexität der Information nur schwer verdauen und bewerten können. Daher steigen mit Disease Interception auch die Anforderungen an Risikokommunikation und Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung und bei Anbietern von entsprechenden Leistungen massiv an. Sollte sich Disease Interception in der Zukunft zu einem Standard in

der Medizin entwickeln, sind Kampagnen zur Aufklärung der Bevölkerung über dieses Konzept erforderlich. Ebenso müssen die Techniken und Hilfen zur Unterstützung eines *Shared Decision-Prozesses* erheblich erweitert werden.

Bei allen Herausforderungen, die in den Artikeln dieses Heftes in prägnanter Form herausgearbeitet werden und hier cursorisch angerissen wurden, ist das Konzept der Disease Interception die große Chance der Zukunft und hat das Potenzial, nach Jahrhunderten der Medizin als etablierter „Reparaturbetrieb“, wie Prof. J.A. Werner in seinem Beitrag schreibt, ein neues Kapitel aufzuschlagen.

Prof. Dr. med. Frank Jessen

ist seit 2015 Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln. 2010 erhielt er in Bonn eine W2-Professur für Klinische Demenzforschung und wurde zum stellvertretenden Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie benannt. Seit 2010 ist er auch assoziierter Forscher am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).

**Weitere Stationen:**

- bis 1995: Studium der Humanmedizin in Homburg/Saar und New York, im Anschluss war er im Institut für Neuropathologie der Universität Düsseldorf tätig
- Im Sommer 1996 wechselte er an die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik in Bonn
- Im Jahr 2002 wurde er dort Oberarzt und Leiter der klinischen Alzheimer-Forschung
- 2004 erfolgte die Habilitation für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie