



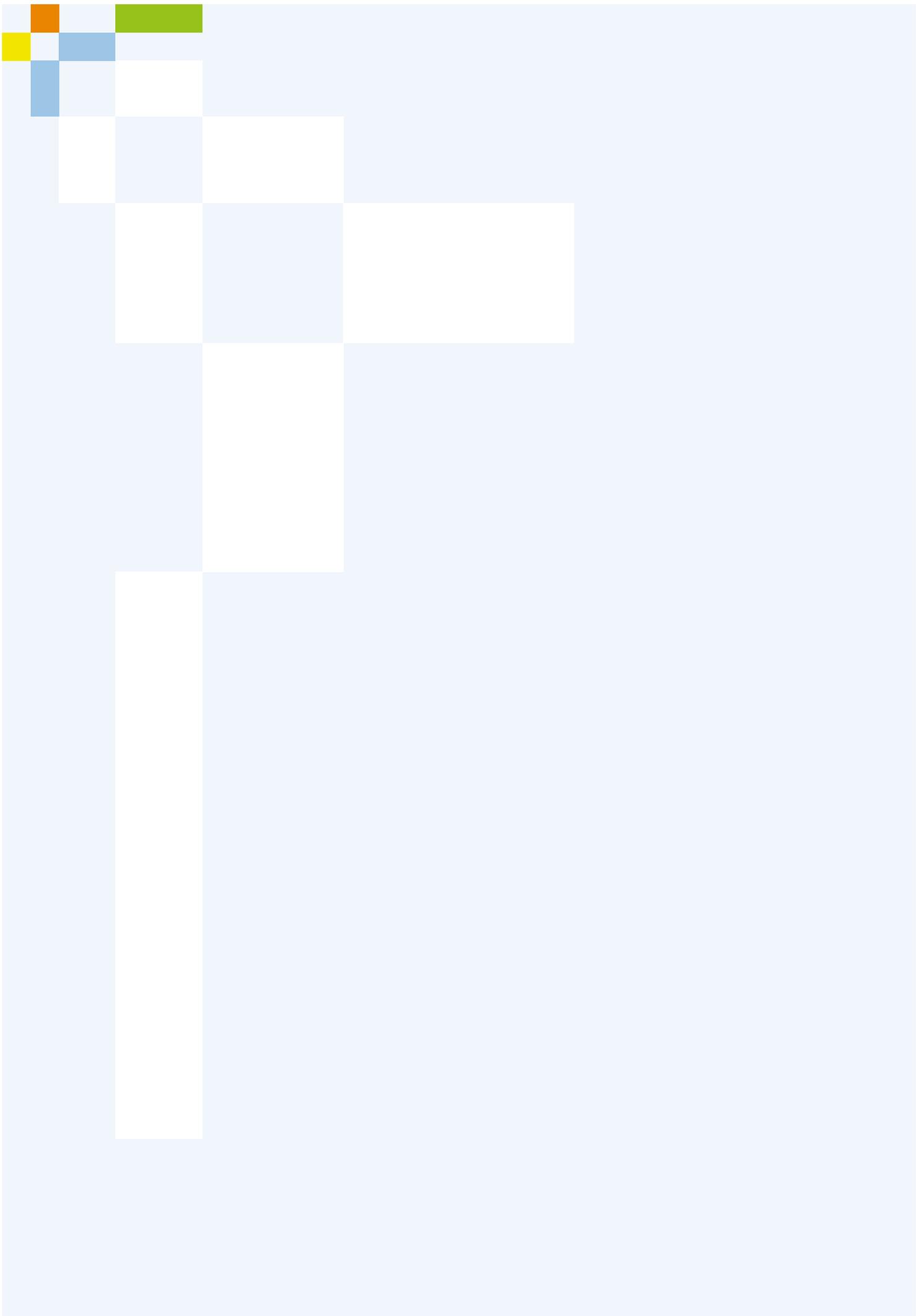
acatech POSITION

# Individualisierte Medizin durch Medizintechnik

acatech (Hrsg.)

 **acatech**

DEUTSCHE AKADEMIE DER  
TECHNIKWISSENSCHAFTEN



acatech POSITION

# Individualisierte Medizin durch Medizintechnik

acatech (Hrsg.)



## Die Reihe acatech POSITION

In dieser Reihe erscheinen Positionen der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften zu technikwissenschaftlichen und technologiepolitischen Zukunftsfragen. Die Positionen enthalten konkrete Handlungsempfehlungen und richten sich an Entscheidungsträger in Politik, Wissenschaft und Wirtschaft sowie die interessierte Öffentlichkeit. Die Positionen werden von acatech Mitgliedern und weiteren Experten erarbeitet und vom acatech Präsidium autorisiert und herausgegeben.

Alle bisher erschienenen acatech Publikationen stehen unter [www.acatech.de/publikationen](http://www.acatech.de/publikationen) zur Verfügung.

# Inhalt

<b>Vorwort</b>	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>6</b>
<b>Projekt</b>	<b>14</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>16</b>
1.1 Medizin heute	16
1.2 Individualisierte Medizin	16
1.3 Bedeutung der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin	17
<b>2 Medizintechnische Wegbereiter für eine individualisierte Diagnostik</b>	<b>21</b>
2.1 Bildgebende Verfahren	21
2.1.1 Ultraschall	21
2.1.2 Computertomografie und Magnetresonanztomografie	23
2.1.3 Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie und Positronen-Emissionstomografie	23
2.1.4 Optische Bildgebung	24
2.1.5 Neue bildgebende Verfahren für die Klinik	24
2.2 In-vitro-Labordiagnostik	25
2.2.1 Klassische In-vitro-Diagnostik und innovative Hochdurchsatzsequenzierung	25
2.2.2 Point-of-Care-Diagnostik	26
2.2.3 Self-Testing	27
2.3 Integrierte Diagnostik	27
<b>3 Medizintechnische Wegbereiter für eine individualisierte Therapie</b>	<b>29</b>
3.1 Operative und interventionelle Systeme und Verfahren	29
3.1.1 Bildgestützte Intervention	30
3.1.2 Teilautonome und robotische Systeme	31
3.1.3 Strahlentherapie	32
3.2 Prothesen und Implantate	33
3.2.1 Passive Implantate	34
3.2.2 Aktive Implantate	36
3.2.3 Theranostische Implantate	38
3.2.4 Biohybride Implantate	40
3.3 Regenerative Therapien	41
3.3.1 Zelltherapie	42
3.3.2 Tissue Engineering	43



<b>4 Individualisierung durch Digitalisierung</b>	<b>45</b>
4.1 Wissensbasierte Systeme als Assistent und Ratgeber von Ärztinnen und Ärzten	45
4.2 Individuelle Patientenmodelle	47
4.3 Big Data	48
4.4 Telemedizin	50
<b>5 Rahmenbedingungen</b>	<b>53</b>
5.1 Ethische Aspekte	53
5.2 Datenschutz- und persönlichkeitsrechtliche Aspekte	56
5.3 Regulatorische Aspekte	58
5.4 Nutzenbewertung	59
5.5 Gesundheitspolitische Aspekte	60
5.6 Ökonomische Aspekte	61
5.7 Ergebnisorientiertes Gesundheitssystem	63
<b>6 Handlungsempfehlungen</b>	<b>66</b>
6.1 Grundlagen für den Einsatz Individualisierter Medizin	66
6.2 Prozess der Innovation	69
6.3 Organisatorische Voraussetzungen	70
6.4 Strukturbegleitende Forschung und Öffentlichkeitsarbeit	72
<b>Anhang</b>	<b>74</b>
Glossar	74
Abkürzungsverzeichnis	79
<b>Literatur</b>	<b>81</b>

## Vorwort

Zahlreiche biomedizinische sowie medizintechnische Forschungserkenntnisse der letzten Jahre und ihre erfolgreiche Einführung in die medizinische Praxis haben der modernen Medizin eine Fülle an neuen Möglichkeiten eröffnet, um die Gesundheitsversorgung jeder einzelnen Patientin und jedes einzelnen Patienten zu verbessern. Dabei wird das Ziel verfolgt, jede Erkrankung möglichst schnell und nebenwirkungsarm zu heilen, zu lindern oder ihr ganz vorzubeugen. Dieses Ziel kann jedoch nur erreicht werden, wenn alle relevanten patienten- und erkrankungsspezifischen Faktoren in die Diagnostik einbezogen werden, um so die individuell bestmögliche Therapie auswählen zu können. Dieser seit jeher verfolgte medizinische Ansatz kann heute dank innovativer diagnostischer und therapeutischer Methoden umfassender und präziser umgesetzt werden als je zuvor und entwickelt sich seit einigen Jahren unter dem Begriff „Individualisierte Medizin“ zu einem der Grundpfeiler eines zukunftsorientierten Gesundheitswesens.

Im Jahr 2014 veröffentlichte die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina in Zusammenarbeit mit acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften eine gemeinsame Stellungnahme, um aktuelle Entwicklungen, Herausforderungen und Rahmenbedingungen der Individualisierten Medizin beispielhaft anhand molekular-genetischer und pharmakologischer Aspekte der Onkologie darzustellen. Dabei wurde deutlich, dass diese komplexe und alle Bereiche des Gesundheitswesens umfassende Thematik nicht hinreichend im Rahmen einer Stellungnahme behandelt werden konnte und eine weiterführende Aufarbeitung spezifischer Bereiche notwendig war.

Wegen des großen politischen sowie gesellschaftlichen Interesses und des unbestreitbaren Potenzials der Individualisierten Medizin für eine patientenorientierte Gesundheitsversorgung legt acatech mit dieser Veröffentlichung eine Darstellung des Themas Individualisierte Medizin durch Medizintechnik vor.

Die vorliegende acatech POSITION wurde in den vergangenen zwei Jahren von über dreißig Vertreterinnen und Vertretern aus Wissenschaft und Wirtschaft in zahlreichen Sitzungen und Workshops

sowie unter Einbeziehung externer Expertinnen und Experten erarbeitet. So war es möglich, den Beitrag des breiten Spektrums der Medizintechnik zur Individualisierten Medizin herauszuarbeiten und Empfehlungen für eine verbesserte Patientenversorgung und ein leistungsfähiges Gesundheitssystem auszusprechen.

Medizintechnik ist für die Individualisierte Medizin von essenzieller Bedeutung, und insbesondere in der Diagnostik ist sie kaum von der molekular-genetisch basierten Individualisierung zu trennen. So stehen durch neueste Errungenschaften in den Technikwissenschaften wertvolle Wegbereiter-Technologien in Bildgebung und In-vitro-Diagnostik bereit, um die biologischen Merkmale der einzelnen Patientin und des einzelnen Patienten und der jeweiligen Erkrankung bis auf molekulare Ebene herunterzubrechen. In der Therapie verfolgt die Medizintechnik eigene Individualisierungsstrategien. Einerseits können durch eine erhöhte Präzision chirurgische Eingriffe immer besser an den Krankheitsprozess angepasst und somit schonender und effizienter durchgeführt werden. Andererseits ermöglichen maßgeschneiderte Implantate ein Höchstmaß an Individualisierung und können so den Therapieerfolg deutlich steigern. Der Erfolg einer Individualisierten Medizin ist dabei untrennbar mit der Digitalisierung der Medizin verbunden, sodass diese Thematik mit ihrem großen Potenzial, aber auch mit ihren Herausforderungen und Risiken in dieser acatech POSITION gesondert adressiert wurde.

Die Individualisierung der Medizin schreitet voran, muss jedoch in vielen Bereichen ihren Weg in die flächendeckende klinische Anwendung erst noch finden. Es ist daher notwendig, sich neben den zahlreichen medizintechnischen Möglichkeiten ebenso mit den ethisch-rechtlichen, ökonomischen und regulatorischen Herausforderungen auseinanderzusetzen. Dazu gehören beispielsweise die Patientenorientierung und die Zugangsgerechtigkeit individualisierter Medizintechnik, Fragen zu Datenschutz und informationeller Selbstbestimmung vor dem Hintergrund der Digitalisierung sowie die Nutzenbewertung, aber auch die Finanzierbarkeit individualisierter Medizinprodukte.

An dieser Stelle danken wir allen Mitwirkenden der Arbeitsgruppe herzlich für ihr großes Engagement bei der sorgfältigen Ausarbeitung dieser acatech POSITION, die inhaltlich durch die Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik unterstützt wird.

**Dieter Spath**  
Präsident acatech

**Henning Kagermann**  
Präsident acatech

**Thomas Lenarz**  
Sprecher acatech Themennetzwerk  
Gesundheitstechnologien



## Zusammenfassung

Die moderne Medizin hat in den vergangenen hundert Jahren maßgeblich dazu beigetragen, die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Bevölkerung wesentlich zu erhöhen. Dank der beständigen Fortschritte in der biomedizinischen und medizintechnischen Forschung sowie in ihrer klinischen Umsetzung ist mittlerweile ein hohes Versorgungsniveau erreicht. Dennoch sieht sich die moderne Medizin mit einer Vielzahl von Herausforderungen konfrontiert, die das Gesundheitssystem und die Gesellschaft insgesamt betreffen und nach neuen Lösungsstrategien verlangen, insbesondere vor dem Hintergrund des demografischen Wandels. Dabei gilt es, ethische, rechtliche, regulatorische und ökonomische Rahmenbedingungen zu beachten, um eine hochwertige und sozial ausgewogene Gesundheitsversorgung zu gewährleisten.

Der stark wachsenden Nachfrage nach Leistungen der Gesundheitsversorgung zur Vorbeugung und Behandlung chronischer Erkrankungen und Multimorbidität sowie der Forderung nach einer stärkeren individuellen Patientenorientierung stehen wissenschaftlich-technische Innovationen gegenüber. Sie stellen eine wachsende Wissensbasis für die Entwicklung verbesserter Diagnose-, Therapie- und Präventionsmöglichkeiten bereit. Diese Entwicklungen werden die Zukunft der Medizin in nahezu allen Disziplinen entscheidend verändern. Dabei besteht die große Herausforderung darin, die damit möglich werdenden Gesundheitsleistungen für die Patientinnen und Patienten in der Breite zugänglich zu machen.

Als Reaktion auf die veränderten Anforderungen an die moderne Medizin ist in den vergangenen Jahren die Individualisierte Medizin als Gesundheitsversorgungskonzept wieder in den Vordergrund gerückt. Sie basiert auf der Erkenntnis, dass die individuellen biologischen Eigenschaften einer jeden Patientin und eines jeden Patienten, ebenso wie die Einflüsse der individuellen Lebensweise und der Umwelt, einen maßgeblichen Einfluss auf die jeweilige Erkrankung haben. Sie bestimmen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Patientin beziehungsweise der Patient eine spezifische Erkrankung entwickelt, wie diese Erkrankung verläuft und in welchem Maße die Patientin beziehungsweise der Patient auf bestehende Therapiemöglichkeiten reagiert. Ziel der Individualisierten Medizin ist es, durch eine präzise Diagnostik die relevanten Einflussfaktoren patienten- und erkrankungsspezifisch zu ermitteln und sie als Grundlage für die Auswahl und Durchführung von hochwirksamen und

nebenwirkungsarmen Präventions-, Diagnostik- oder Therapiemaßnahmen zu nutzen. In diesem Zusammenhang gelten die stratifizierende Medizin und die maßgeschneiderte Medizin als wirksame Strategien, um die Implementierung der Individualisierten Medizin in die Gesundheitsversorgung zu ermöglichen. Insbesondere die Präzisionsmedizin wird dabei als ein essenzielles Werkzeug der modernen Medizin zur Realisierung der Individualisierten Medizin verstanden.

Das Grundkonzept der Individualisierten Medizin ist nicht neu: Schon immer haben Ärztinnen und Ärzte anhand individueller Patientendaten und phänotypischer Krankheitsfaktoren Differenzialdiagnosen erstellt, auf deren Basis dann patienten- und erkrankungsspezifische Therapieentscheidungen getroffen wurden. Neueste Erkenntnisse in Humangenomforschung, Pharmakologie und Medizintechnik haben jedoch dazu geführt, dass die Individualisierte Medizin heute viel präziser und umfassender zum Einsatz kommen kann. Hier besteht jedoch die Herausforderung eines adäquaten Wirksamkeitsnachweises für individualisierte medizinische Verfahren und Produkte. Einerseits eröffnet die Individualisierte Medizin durch eine zunehmende Stratifizierung die Möglichkeit, die im Rahmen der evidenzbasierten Medizin (EbM) geforderten statistisch gesicherten Wirksamkeitsnachweise durch klinische Studien an kleineren, homogeneren Patientengruppen zu erbringen. Andererseits erfordert der Einsatz therapeutischer Unikate für individuelle Patientinnen und Patienten im Sinne der maßgeschneiderten Medizin eine Weiterentwicklung der aktuellen Methoden des Wirksamkeitsnachweises.

Im Jahr 2014 wurden in einer gemeinsamen Stellungnahme der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften die Voraussetzungen und Konsequenzen einer molekulargenetisch und pharmakologisch basierten Individualisierten Medizin vorgestellt. Die vorliegende acatech POSITION identifiziert darüber hinaus aktuelle Entwicklungen von Medizinprodukten sowie von System- und Prozesslösungen verschiedener Technologieschwerpunkte, die den Beitrag der Medizintechnik zur Individualisierten Medizin in verschiedenen Dimensionen belegen. Wesentlich ist dabei die Entwicklung und Umsetzung bedarfs-, qualitäts- und nutzenorientierter Strategien für eine hochwertige Patientenversorgung – mit dem Ziel, höchstmögliche Sicherheit auf dem neuesten Stand von Wissenschaft, Technik und Medizin zu erreichen.

In der Vergangenheit wurden insbesondere bildgebende Systeme, Labordiagnostika sowie Labortechnik, verschiedene Diagnose- und Therapiegeräte, Implantate und Rehabilitationshilfen

als Medizintechnik oder Medizinprodukte betrachtet. Heute wird diese Aufzählung um die innovative Zell- und Gewebetechnik, aber auch um Telemedizin-, E-Health- und Software-Anwendungen, Dienstleistungen im Informations- und Kommunikationsbereich sowie Gesundheitsmanagement ergänzt.

### **Biomarkerbasierte Stratifizierung durch Bildgebung und In-vitro-Diagnostik**

Über die Anamnese im Patient-Arzt-Gespräch hinaus bietet die moderne Medizin heute ein breites Spektrum an diagnostischen Verfahren, die dank innovativer medizintechnischer Entwicklung eine immer präzisere Darstellung der individuellen biomedizinischen Eigenschaften von Patientinnen und Patienten und ihrer spezifischen Erkrankung ermöglichen.

Die Bedeutung der Bildgebung zieht sich durch alle Bereiche der medizinischen Versorgungskette. Die Daten aus Ultraschall, Computertomografie, Magnetresonanztomografie, Positronen-Emissionstomografie und immer häufiger auch optischer Bildgebung stellen als lokale Biomarker biologische Prozesse im Individuum dar, sowohl im frühen Stadium einer Erkrankung als auch in der Verlaufs- und Erfolgskontrolle einer Therapie. Dabei werden Diagnostik und Therapie immer häufiger nach dem Prinzip der „Theranostik“ zusammengeführt, beispielsweise in der Radioonkologie. Die Vielzahl der heutigen diagnostischen Möglichkeiten wirkt sich jedoch erschwerend auf die Auswahl der richtigen Untersuchungsmethode aus, besonders vor dem Hintergrund der individuellen klinischen Fragestellung. An dieser Stelle müssen entsprechende Leitlinien zum Einsatz kommen, welche die Qualität des Untersuchungsergebnisses, die Belastung der Patientin beziehungsweise des Patienten und auch den finanziellen Aufwand gegeneinander abwägen.

Die In-vitro-Labordiagnostik (IVD) zeichnet sich durch eine an der Krankheitspathogenese orientierte systemische Sichtweise aus, die auf Messungen physikalischer, (bio-)chemischer und genetischer Eigenschaften von menschlichem Untersuchungsmaterial basiert. Sie liefert zur Bildgebung komplementäre Patienteninformationen für eine präzise und umfassende individualisierte Diagnostik. Diese bildet die Basis für Prävention, Prognose sowie Therapieplanung und -überwachung, nicht nur bei Zivilisationskrankheiten wie Krebs, Arteriosklerose oder Diabetes mellitus, sondern auch bei Infektionskrankheiten. Eine effiziente Labordiagnostik wird durch die Zentralisierung der Laborleistungen ermöglicht. Diametral zu einer Zentralisierungs- und Effektivitätssteigerung in Großlabors gibt es den Trend zur dezentralen Labordiagnostik (Point-of-Care-Testing) direkt am

Krankenbett, im Operationssaal, in der Ambulanz oder am Unfallort. Die konzeptionelle Besonderheit besteht in der sofortigen Verfügbarkeit des Resultates unmittelbar bei der Patientin beziehungsweise dem Patienten. Daraus ergeben sich ein Zeitvorteil sowie die Möglichkeit, aus dem Laborwert kurzfristig Entscheidungen über weitere diagnostische und therapeutische Schritte abzuleiten.

Ein Zukunftsfeld für Point-of-Care-Testing stellt die Companion Diagnostic dar, also die biomarkerbasierte therapiebegleitende Diagnostik, vermehrt jedoch auch die Selbstkontrolle (Self-Testing) direkt bei der Patientin beziehungsweise dem Patienten, beispielsweise in der Glukosebestimmung bei Diabetes. Dies führt zu einem völlig neuen Selbstverständnis bei aufgeklärten Patientinnen und Patienten mit entsprechender Therapietreue und zeigt nachweisbar positive Effekte für den individuellen Krankheitsverlauf. Die Kontroverse um die Direct-to-Customer-Tests beleuchtet jedoch auch die Risiken des Self-Testing und verdeutlicht, dass diese innovative Form der Diagnostik und der Therapiebegleitung nur dann medizinisch vertretbar ist, wenn informierten Patientinnen und Patienten der inhaltliche Kontext bekannt ist, im einfachsten Falle durch Aufklärung durch die behandelnde Ärztin beziehungsweise den behandelnden Arzt.

### **Erhöhte Präzision im Operationssaal mithilfe bild-, computer- und robotergestützter Systeme**

Die demografische Entwicklung geht aufgrund der steigenden Zahl an älteren multimorbiden Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Bedarf an möglichst schonend und präzise durchgeführten Eingriffen einher. Dahinter steht die Motivation, die Behandlungs- und Lebensqualität zu verbessern, Komplikationen zu reduzieren und eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer zu erzielen. Die Verbesserung der Präzision des Eingriffes auf Basis innovativer medizintechnischer Produkte und Verfahren ist ein unverzichtbarer Bestandteil des Konzeptes der Individualisierten Medizin.

Besonders hervorzuheben sind hier chirurgische Eingriffe unter direkter (Echtzeit-)Bildgebungskontrolle mithilfe teilautonomer computergestützter Navigationssysteme. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, anhand präoperativ erhobener Bilddatensätze individuelle Patientenmodelle zu erstellen, um neben einer verbesserten Therapieplanung sowie einer genaueren Prognostik zum Therapieerfolg auch das Vorgehen für den geplanten Eingriff zu trainieren. Die hier genutzten medizintechnischen Produkte und Verfahren kommen insbesondere in der Neurochirurgie, bei kardiovaskulären oder onkologisch-interventionellen



Eingriffen sowie bildgestützten Biopsien zum Einsatz. Auch in der Strahlentherapie hat die Individualisierung der Therapiemaßnahmen dazu geführt, dass Tumorerkrankungen präziser und damit auch nebenwirkungsärmer behandelt werden können.

Die Herausforderung der Individualisierten Medizin besteht darin, allen Patientinnen und Patienten die modernste und effektivste Behandlungstechnologie zur Verfügung zu stellen, diese vorher jedoch einer adäquaten Nutzenbewertung zu unterziehen. Da sich die Technologien beständig weiterentwickeln, ist die Erhebung der geforderten Langzeiterfolgsdaten oftmals nicht möglich.

### **Entwicklung maßgeschneiderter Prothesen und Implantate als therapeutische Unikate**

Die große Vielfalt an Prothesen und Implantaten belegt den erfolgreichen Einsatz medizintechnischer therapeutischer Lösungen für die anatomische sowie funktionelle Unterstützung oder den Ersatz pathologisch veränderter Organe und Organsysteme. Auch in diesem hochtechnisierten medizinischen Feld basieren viele Verbesserungsstrategien auf dem Konzept der Individualisierung.

Passive Implantate sind vielfältige Beispiele für die maßgeschneiderte Medizin auf Basis präziser anatomischer und funktioneller dreidimensionaler Bilddatensätze. Kardiovaskuläre Stents, orthopädische oder auch dentale Implantate zeichnen sich im Rahmen der Individualisierung durch ihre individuell an die Patientin beziehungsweise den Patienten angepasste Form und Oberflächenfunktionalisierung aus.

Im Gegensatz zu den passiven Implantaten sind aktive Implantate mit einer Energiequelle ausgestattet. Insbesondere eine präzise und multimodale Funktionsdiagnostik ermöglicht es, Patientinnen und Patienten bei der bestmöglichen Auswahl von kardialen, audiologischen oder neurologischen Implantaten zu unterstützen. Die Auswahl basiert auf den individuellen Patientenbedürfnissen sowie der individuellen Programmierung diverser Parameter zu Therapie Zwecken und deren telemedizinischer Überwachung. Innovative Biosensorik ermöglicht es darüber hinaus, verschiedenste Biomarker zur Funktionsdiagnostik sowie postoperativen Vitalitätsbeurteilung von Gewebe zu messen und darauf abgestimmt individuelle Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

Heute haben die meisten der beschriebenen aktiven Implantate entweder eine diagnostische oder eine vorprogrammierte therapeutische Funktion. Theranostische Implantate stellen eine Weiterentwicklung dieser aktiven Implantate dar, da sie Diagnostik

und Therapie in einem System vereinen: Über Sensoren werden pathologische Zustandsveränderungen im Körper gemessen, woraufhin im Rahmen eines geschlossenen Regelkreises individualisierte therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden können.

Viele der rein technischen Implantate zählen bereits heute zum Behandlungsstandard bei der Unterstützung oder dem Ersatz anatomisch oder physiologisch geschädigter Organe. Allerdings verfügen diese Implantatsysteme bisher häufig noch nicht über die notwendigen Eigenschaften zur Gewährleistung einer patientenindividuellen Biokompatibilität als Basis für eine lebenslange Haltbarkeit. Dies kann zu schweren klinischen Komplikationen führen, die sowohl erhebliche Risiken für einzelne Patientinnen und Patienten als auch eine hohe wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem darstellen. Um dieser Problematik zu begegnen, wird die Entwicklung biohybrider Implantate massiv vorangetrieben. Diese vereinen eine gute Patientenverträglichkeit durch biologische Materialien mit der mechanischen Stabilität und Funktionalität technischer Implantate. Dabei ermöglicht insbesondere die Verwendung autologer, also patienteneigener Zellen die Herstellung von maßgeschneiderten Unikaten wie zum Beispiel dezellularisierten Herzklappen und Gewebe für den Hautersatz oder die Funktionalisierung technischer Unterstützungssysteme und Implantate. Hier bestehen viele Anknüpfungspunkte zum interdisziplinären Forschungsfeld der regenerativen Medizin, insbesondere bei der Nutzung biotechnologischer Methoden zellbasierter Therapien und des Tissue Engineering. Die Weiterentwicklung biohybrider Implantate zeigt zum einen das große Innovationspotenzial dieser Technologie und weist zum anderen auf einen hohen klinischen Bedarf hin. Eine zeitgerechte und patientenadaptierte Implantation soll eine Vielzahl klinischer Aufenthalte vermeiden und die Lebensqualität bei möglichst uneingeschränkter Mobilität erhalten.

### **Integrierte und intelligente Nutzung von Forschungs- und Patientendaten durch eine digitalisierte Medizin**

Die Zukunft der gesamten Medizin wird durch eine immer stärkere Digitalisierung geprägt sein. Alle Mess- und Labordaten, Bilder, Anamnesen, Diagnosen und Therapieversuche werden als digitale Datensätze verfügbar sein. Um diese Datensätze zur Gewährleistung und Optimierung einer auf die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten ausgerichteten Gesundheitsversorgung nutzen zu können, müssen die Daten zusammengeführt werden können, auch wenn sie aus sehr unterschiedlichen Quellen stammen. Weiterhin ist sicherzustellen, dass die Daten

erstens überall und unmittelbar dort verfügbar sind, wo ein Patientennutzen zu erwarten ist und eine entsprechende Zugangsberechtigung vorliegt, und dass sie zweitens auf die bestmögliche Art ausgewertet werden können, um sowohl für aktuelle als auch für zukünftige Patientinnen und Patienten mit ähnlichen Erkrankungen einen Nutzen erzielen zu können.

Viele Anforderungen an medizinische Informationssysteme der Zukunft können auch ohne spezielle Methoden der Verarbeitung großer Datenmengen und -typen (Big Data) erfüllt werden. Die zu lösenden Probleme betreffen Fragen nach potenziellen Schnittstellen, Datenzugriffsrechten, Datenschutz, regulatorischen Aspekten oder Refinanzierung. Aber auch heute sind bereits Bereiche identifizierbar, in denen mit Big-Data-Methoden Wissen generiert werden kann, um Patientinnen und Patienten mit individuellen Therapien zu helfen, zum Beispiel in der Onkologie.

Zu den Gesundheitsdaten, die in einer medizinischen Umgebung mit geprüften Medizingeräten erfasst werden, kommen in Zukunft immer mehr Informationen hinzu, die durch Point-of-Care-Testing, Self-Testing oder Gesundheits-Apps erfasst werden. Gleichzeitig wird auch die Gruppe derer, die die Gesundheitsdaten nutzen, zunehmend diversifiziert. In einer Gruppe finden sich gesunde Menschen, die Interesse oder Spaß daran haben, ihre eigenen Gesundheitsdaten zu kennen. Eine weitere Gruppe setzt sich aus Menschen zusammen, die befürchten, krank zu sein, und die Hilfe bei der Entscheidung benötigen, ob sie zum Arzt gehen sollen. Die dritte Gruppe schließlich bilden Menschen, die wirklich krank sind. Sie verlangen nach einer professionellen Behandlung mit Unterstützung zugelassener medizintechnischer Systeme.

Zunehmend wird der Gesundheitszustand von Patientinnen und Patienten mit Methoden der Telemedizin präventiv oder therapeutisch überwacht, wobei sowohl am Körper zu tragende als auch implantierte Sensoren zum Einsatz kommen. Die Telemedizin bezieht dabei neben den biologischen Eigenschaften der Patientin beziehungsweise des Patienten auch die individuellen Lebensumstände in die Versorgung mit ein und ist damit ein Werkzeug, das besonders geeignet ist, um die Individualisierte Medizin zu unterstützen und als essenziellen Bestandteil einer patientenorientierten Gesundheitsversorgung zu realisieren. Gegenwärtig verläuft die Integration telemedizinischer Systeme in die medizinische Versorgung leider gegenläufig zu ihrer technischen Leistungsfähigkeit. Ungeachtet der positiven Erfahrungen in Pilotprojekten treten Schwierigkeiten eher bei Fragen der Vergütung, der Haftung und der Datensicherheit und weniger auf technologischer Ebene auf. Die Schnittstellen sind gut

definiert, die Netzsicherheit ist ausreichend, und Verfahren für einen guten Datenschutz sind verfügbar. So stellt sich die Frage, wie man der Telemedizin zu einer höheren Akzeptanz aufseiten der medizinischen Heilberufe und der zugrunde liegenden Vergütungsstrukturen verhelfen kann.

In diesem Spannungsfeld muss die Bedeutung der medizinischen Informationssysteme und der Telemedizin für die Individualisierte Medizin bewertet werden. Welche Entwicklungen sollten gefördert werden, um einen großen Nutzen für die individuelle Patientin und den individuellen Patienten zu erreichen?

## Rahmenbedingungen für eine Individualisierte Medizin durch Medizintechnik

Neben der Darstellung der Bedeutung der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin anhand verschiedener Technologieschwerpunkte behandelt die vorliegende acatech POSITION auch gesellschaftliche sowie politische Voraussetzungen, die notwendig sind, damit das technologische Potenzial der Medizintechnik einen effektiven Beitrag zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung durch Individualisierte Medizin leisten kann.

### Klärung vielfältiger ethischer Fragen

Eine ethische Analyse der medizintechnikbasierten Individualisierten Medizin stellt in mehrfacher Hinsicht eine Herausforderung dar. Dies betrifft neben der Begrifflichkeit selbst vor allem die Diversität der technologischen Anwendungsfelder und damit einhergehend viele unterschiedliche Ansatzpunkte einer medizinethischen Bewertung. Hinzu kommt, dass sich viele Anwendungsfelder erst im Frühstadium der Entwicklung befinden, sodass der weitere Fortschritt nur begrenzt vorhersagbar ist und mögliche Szenarien nur als Prognose bewertet werden können. So werden Maßnahmen in ethischer Hinsicht als umso problematischer beurteilt, je unwahrscheinlicher ihr Einsatz ist, und es wird eine erneute Evaluation im Frühstadium der Anwendung notwendig. Letztendlich können einige der neuen Entwicklungen im Bereich der Individualisierten Medizin je nach Absicht der Verantwortlichen zum Wohle der Patientinnen und Patienten, aber auch missbräuchlich eingesetzt werden. Hier besteht das Risiko, dass eine neu entwickelte Technologie aufgrund eines bestehenden missbräuchlichen oder manipulativen Potenzials negativ bewertet wird. Diese Punkte machen deutlich, dass eine konkrete ethische Evaluation



letztlich von der jeweils betrachteten Medizintechnik und ihrem aktuellen Entwicklungsstand abhängig ist. Dennoch finden sich zahlreiche individuelle, sozialethische und medizinethische Themen, die vor dem Hintergrund einer umfassenden Implementierung der Individualisierten Medizin dringenden Klärungsbedarf aufweisen. Dies betrifft vor allem den Datenschutz, die Big-Data-Thematik, die informationelle Selbstbestimmung, die Eigenverantwortlichkeit der und des Einzelnen, Zugangsgerechtigkeit und Patientenorientierung sowie Aspekte möglicher Stigmatisierungs- oder Entstigmatisierungseffekte durch Individualisierte Medizin.

### **Schutz gesundheitlicher Daten**

In der Individualisierten Medizin werden zum Zweck der Stratifizierung von Patientinnen und Patienten in wachsendem Ausmaß unterschiedliche und umfassende Gesundheitsdaten und Parameter benötigt. Auch die Medizintechnik spielt im Zusammenhang mit dem Gesundheitsdatenschutz hierbei eine wichtige Rolle. Neben diagnostischen Verfahren, die Patientendaten erstmals generieren, ist auch die datenverarbeitende und analysierende medizinische Informationstechnologie für eine Individualisierte Medizin von großer Bedeutung. Dies gilt auch für individualisierte Medizinprodukte, zum Beispiel Prothesen und Implantate. Das Medizinprodukterecht enthält zwar Regelungen zur Sicherheit der Medizinprodukte, doch ist damit lediglich die Funktionsfähigkeit, nicht aber die Datensicherheit gemeint. Ferner stellt die zunehmende System- und Technikgestaltung im Gesundheitswesen eine Herausforderung für den Datenschutz dar. Ein wichtiges Beispiel ist hier das aktuell verabschiedete E-Health-Gesetz, das die bundesweite Einführung einer Telematik-Infrastruktur vorsieht und Gesundheitsdienstleister über die elektronische Gesundheitskarte miteinander vernetzen soll.

### **Regulatorische Behandlung von Medizinprodukten**

Die regulatorische Behandlung von Medizinprodukten nähert sich zunehmend an die Regelungen im Arzneimittelbereich an und wird damit teilweise deutlich komplexer, zeit- und kostenintensiver. Dies bedeutet auch für Medizinproduktehersteller eine Umstellung sowie teilweise steigenden Aufwand und ein höheres wirtschaftliches Risiko, insbesondere für kleine und mittelständische Unternehmen. Doch auch für Forschungseinrichtungen, die im Zuge des Technologietransfers im Bereich Forschung und Entwicklung (FuE) Ergebnisse zuliefern, wird es immer wichtiger, Aspekte der späteren Konformitätsbewertung als Medizinprodukt bereits frühzeitig in die Forschungsarbeiten zu integrieren.

Besondere Herausforderungen ergeben sich bei Kombinationsprodukten an der Grenze zwischen Medizinprodukt und Arzneimittel sowie individuell angefertigten Medizinprodukten.

In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass zurzeit die klinische Nutzenbewertung für den Einsatz von medizintechnischen Verfahren und Produkten im Hinblick auf die Individualisierte Medizin nur unzureichend möglich ist, da es an ausreichend validierten Methoden mangelt. So ist die Grundlage für die Einführung in die klinische Versorgung nur bedingt zu schaffen. Daher sind die Entwicklung und Validierung geeigneter Verfahren wie zum Beispiel klinischer Medizinproduktregister oder Patientenmodelle, die eine Prädiktion des Ergebnisses bei diagnostischen und therapeutischen Verfahren erlauben, sowie die Definition allgemein akzeptierter Parameter und Kriterien für die klinische Nutzenbewertung erforderlich. Die grundsätzlich bestehende Problematik der langen Zeiträume, welche für die klinische Bewertung im Vergleich zu den kurzen Innovationszyklen von Medizinprodukten nötig sind, wird durch die Individualisierte Medizintechnik noch verschärft.

Das Inverkehrbringen von Medizinprodukten und die Regulierung der mit Medizinprodukten verbundenen Sicherheits- und Leistungsanforderungen stehen in engem Zusammenhang mit der Sicherheit, besonders von Patientinnen und Patienten. Dieser Aspekt gilt umso mehr für individualisierte Medizinprodukte, wenn diese durch unterschiedliche Komponenten (zum Beispiel technisch, biologisch, pharmazeutisch) gekennzeichnet sind. Eine Flankierung von FuE-Fördermaßnahmen durch eine gezielte Aufbereitung und Bereitstellung regulatorischer Informationen könnte den Transfer individualisierter Medizintechnik in den Markt auch in dieser Hinsicht entscheidend verbessern.

### **Erstattung individualisierter Medizinprodukte**

Um individualisierte medizintechnische Verfahren und Produkte für eine bessere Gesundheitsversorgung in die Erstattung durch Krankenkassen zu bringen und flächendeckend nutzen zu können, müssen Lösungen gefunden werden, um diese Produkte im Gesundheitssystem zu verankern und im Markt bezahlbar zu machen. Dabei kommt der Gesundheitspolitik die Aufgabe zu, bei prinzipiell begrenzten Ressourcen eine ausgewogene Balance zwischen verschiedenen, teilweise entgegengesetzten individuellen Interessen und dem Gemeinwohl herzustellen. Die große Herausforderung für die medizintechnikbasierten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen der Individualisierten Medizin besteht darin, dass zu wenig Empirie als Evidenzbasis generiert

werden kann, um eine allgemeine Verteilung von Budget-Elementen zu rechtfertigen. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass die Rahmenbedingungen für eine Erstattung individualisierter Medizinprodukte und Verfahren in Deutschland komplex und wenig transparent sind. Die Vergütungspraxis und weitere ökonomische Aspekte sind darüber hinaus Gegenstand regelmäßiger Diskussionen. Insgesamt ist die Medizinproduktentwicklung für Unternehmen aufgrund der Komplexität und Unsicherheit der Regulierungspraxis mit hohen Risiken verbunden. Diese Risiken können dazu führen, dass Ideen und Konzepte nicht weiterverfolgt werden und daher nicht bei der Patientin beziehungsweise dem Patienten ankommen.

Es ist zu erwarten, dass individualisierte Medizinprodukte mit steigenden Gesamtkosten auf Systemebene verbunden sein werden. Zum einen werden die nachgefragten Mengen steigen, da viele Patientinnen und Patienten, für die zuvor keine oder nur eine geringe Behandlungsmöglichkeit bestand, die Chance auf eine zielgenau(er)e und damit effektive(re) Therapie erhalten werden. Zum anderen werden die Preise steigen, da die verschiedenen Therapien häufig nur kleine Patientengruppen betreffen. Auf diese kleinen Gruppen müssen jedoch die mengenunabhängigen FuE-Kosten umgelegt werden.

Darüber hinaus wird Individualisierte Medizin zu erheblichen Veränderungen in den Bereichen Personal, Struktur, Ablauf und Organisation der Leistungserbringung, in der Übernahme von Kosten und im Patientenverhalten führen.

## Empfehlungen an Politik, Wirtschaft, Wissenschaft und Gesellschaft

Eine erfolgreiche Implementierung der Individualisierten Medizin in ein zukunftsorientiertes Gesundheitssystem wird nicht zuletzt davon abhängen, in welchem Umfang und in welchem Rahmen die beschriebenen Entwicklungen der Medizintechnik genutzt werden, um weitere Verbesserungen der Gesundheitsversorgung zum Wohle der Patientinnen und Patienten zu erzielen. Ansätze dazu betreffen zwei Handlungsebenen. Die Medizintechnik kann:

- dem Prozess der Forschung, Entwicklung und Bewertung von individualisierten Medizinprodukten sowie deren Translation in die klinische Versorgung starke Impulse geben. Mittels eigens dafür entwickelter Verfahren kann sie zudem dabei helfen, den Nutzen dieser spezifischen Medizinprodukte für die Patientinnen und Patienten zu bewerten.

- durch ihren Fokus auf die einzelne Patientin beziehungsweise den einzelnen Patienten zu einer gesteigerten Qualität und einer verbesserten Versorgungsstruktur beitragen. Fortschritte dieser übergreifenden Art werden nur durch eine entsprechende strukturbegleitende Forschung des Gesundheitswesens identifiziert werden können. Auf beiden Handlungsebenen besteht erheblicher Reformbedarf, um diesen Beitrag in der Gesundheitsversorgung zuzulassen und dessen statistische Erfassung und Bewertung zu erlauben. Angesichts der vielfältigen Vorbehalte, die mittlerweile im gesellschaftlichen Diskurs gegenüber neuen Techniken und den damit möglicherweise verbundenen Risiken offenbar werden, gilt es zudem, die Öffentlichkeit zu informieren und sie in diesen Prozess der Weiterentwicklung und der begleitenden wissenschaftlichen Systemanalyse der Gesundheitsversorgung miteinzubeziehen.

Zur Unterstützung dieser Reform werden die in der Folge aufgeführten Handlungsempfehlungen ausgesprochen. Deren Adressaten finden sich in der Übersicht auf Seite 13).

## Grundlagen für den Einsatz Individualisierter Medizin

### Handlungsempfehlung 1:

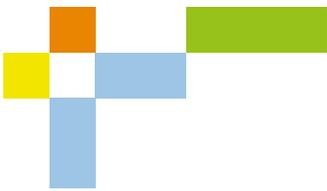
**acatech empfiehlt die bedarfsorientierte Weiterentwicklung und Implementierung der Digitalisierung in der Medizin** als eine der zentralen Voraussetzungen für den Einsatz der Individualisierten Medizin. Dies gilt insbesondere für Ansätze, die die Verknüpfung von Gesundheitstechnologien mit Informations- und Kommunikationstechnologien stärken. Die Schaffung einer nationalen Datenbank durch zentrale Förderschwerpunkte ermöglicht in diesem Zusammenhang einen effizienten Datenaustausch für Forschungs- und Behandlungszwecke sowie eine verbesserte Nutzenbewertung.

### Handlungsempfehlung 2:

**acatech empfiehlt die systematische Entwicklung und den Ausbau von Patientenmodellen, wissensbasierten Informations- und Ratgebersystemen** sowie deren konsequente Erprobung und Validierung anhand von fachspezifischen Leitfäden in allen medizinischen Disziplinen.

### Handlungsempfehlung 3:

**acatech empfiehlt die Erforschung neuer Materialien sowie Produktionstechniken und -konzepte zur Herstellung individualisierter Medizinprodukte**, insbesondere von Implantaten als technische oder biologische therapeutische Unikate.



## Prozess der Innovation

### Handlungsempfehlung 4:

**acatech empfiehlt die Förderung der Translation durch die Etablierung von Kollaborationen** zwischen Forschungs-, Industrie- und Klinikpartnern vergleichbarer Exzellenz. Als Plattform sind regionale Translationszentren geeignet, welche die Verwertung von Forschungsergebnissen für die Individualisierte Medizin auf dem Gebiet der Medizintechnik entscheidend verbessern, den Weg in die medizinische Versorgung beschleunigen und das wirtschaftliche Potenzial nutzbar machen können.

### Handlungsempfehlung 5:

**acatech empfiehlt die Etablierung eines nationalen Gremiums**, bestehend aus Vertreterinnen und Vertretern der Forschung, der medizintechnischen Industrie und der klinischen Medizin sowie regulatorischen Behörden und Ausschüssen. Dieses Gremium hat den Auftrag, geeignete Kriterien sowie **Leitlinien für die Wirksamkeits-, Qualitäts- und Nutzenbewertung** individualisierter medizintechnischer Verfahren und Produkte zu entwickeln, einschließlich der klinischen Prüfung.

## Organisatorische Voraussetzungen

### Handlungsempfehlung 6:

**acatech empfiehlt den Zusammenschluss der medizintechnischen Forschungs- und Translationsaktivitäten in Kooperation mit medizintechnischen Industrie- und Klinikpartnern.** Dieser

Zusammenschluss soll die Form eines virtuellen Nationalen Zentrums für individualisierte Medizintechnik haben, um das in Deutschland vorhandene große Potenzial der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin ausschöpfen zu können.

### Handlungsempfehlung 7:

**acatech empfiehlt die nachhaltige Weiterentwicklung der Förderprogramme** des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zur individualisierten Medizintechnik sowie die Einführung eines Fachkollegiums Medizintechnik der Deutschen Forschungsgemeinschaft, um bisher ungenutztes Potenzial der Medizintechnik für Individualisierte Medizin ausschöpfen zu können.

### Handlungsempfehlung 8:

**acatech empfiehlt, die Strukturen im Gesundheitswesen für die Erprobung, Nutzenbewertung und Kostenbetrachtung** von innovativen medizintechnischen Verfahren und Produkten für die Individualisierte Medizin vorzubereiten.

## Begleitforschung und Öffentlichkeitsarbeit

### Handlungsempfehlung 9:

**acatech empfiehlt den Ausbau strukturbegleitender Forschung**, die sich vor dem Hintergrund des Beitrags der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin mit den Themen Regulierung, Ökonomie und Erstattung sowie Versorgungsforschung und Akzeptanz in der Gesellschaft auseinandersetzt.

## Adressaten der Handlungsempfehlungen

	HE 1	HE 2	HE 3	HE 4	HE 5	HE 6	HE 7	HE 8	HE 9
Gesetzgeber, Ministerien (BMBF, BMG, BMWi)	■		■	■	■	■	■	■	■
Regulatorische Ausschüsse und Behörden (BfArM, G-BA, IQWiG, PEI)					■		■	■	
Medizintechnische Industrie		■	■	■	■	■			
Medizintechnische Forschungseinrichtungen	■	■	■	■	■	■			
Forschungsgemeinschaften (DFG, Stiftungen)	■	■	■			■	■		
Kostenträger (GKV, PKV)	■							■	■
Fachgesellschaften (wissenschaftlich, AWMF)	■	■			■			■	■
Anwender (DKG, VUD, Bundesärztekammer)	■	■		■	■	■			■
Patientinnen und Patienten (Selbsthilfegruppen)	■								■

Abbildung 1: Übersicht der Handlungsempfehlungen und Adressaten (Quelle: eigene Darstellung)

**HE 1** Digitalisierung, **HE 2** Patientenmodelle und Ratgebersysteme, **HE 3** Herstellung individualisierter Medizinprodukte, **HE 4** Translation durch Kooperation, **HE 5** Wirksamkeits-, Qualitäts- und Nutzenbewertung, **HE 6** Bündelung von Expertisen und Ressourcen, **HE 7** Forschungsförderung, **HE 8** Strukturen im Gesundheitswesen, **HE 9** Begleitende Forschung und Öffentlichkeit

Die Größe der Quadrate symbolisiert die Bedeutung der Handlungsempfehlung für die jeweiligen Adressaten.



# Projekt

## Projektleitung

- Prof. Prof. h. c. Dr. Thomas Lenarz, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover/acatech

## Redaktionsteam

- Dr. Victoria Diedrich, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Olaf Dössel, Institut für Biomedizinische Technik, Karlsruher Institut für Technologie/acatech
- Prof. Dr. Helmut Ermert, Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik, Ruhr-Universität Bochum/acatech
- Prof. Prof. h. c. Dr. Thomas Lenarz, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover/acatech
- Prof. Dr. Hermann Requardt/acatech Präsidiumsmitglied
- Dr. Cord Schlötelburg, Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik
- Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rode, Institut für Angewandte Medizintechnik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen/acatech
- Prof. Dr. Dr. Otmar Schober, Klinik für Nuklearmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster/acatech
- Dr.-Ing. Christoph Vornholt, acatech Geschäftsstelle

## Projektgruppe

- Prof. Dr. Gerhard Adam, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Prof. Dr. Karl Broich, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
- Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus, Radiologische Universitätsklinik – Nuklearmedizin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- Prof. Dr. Olaf Dössel, Institut für Biomedizinische Technik, Karlsruher Institut für Technologie/acatech
- Prof. Dr. Georg Duda, Julius Wolff Institut für Biomechanik und muskuloskeletale Regeneration, Universitätsklinikum Berlin, Charité

- Prof. Dr. Helmut Ermert, Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik, Ruhr-Universität Bochum/acatech
- Prof. Dr. Detlev Ganten, World Health Summit
- Prof. Dr. Rudolf Guthoff, Institut für Biomedizinische Technik, Universität Rostock
- Prof. Dr. Dr. h. c. Axel Haverich, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Malte Kelm, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- Prof. Dr. Ron Kikinis, Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin, Fachbereich Mathematik/Informatik, Universität Bremen
- Prof. Dr. Peter Lippa, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
- Prof. Dr. Arya Nabavi, Klinik für Neurochirurgie, International Neuroscience Institute Hannover
- Prof. Dr. Alfred Pühler, Centrum für Biotechnologie, Universität Bielefeld/acatech
- Prof. Dr. Hermann Requardt, acatech Präsidiumsmitglied
- Dr. Cord Schlötelburg, Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik
- Prof. Dr. Christoph Schmidt, Rheinisch-Westfälisches Institut für Wirtschaftsforschung/acatech
- Prof. Dr. Klaus-Peter Schmitz, Institut für Biomedizinische Technik, Universität Rostock/acatech
- Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rode, Institut für Angewandte Medizintechnik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen/acatech
- Prof. Dr. Dr. Otmar Schober, Klinik für Nuklearmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster/acatech
- Prof. Dr. Matthias Schönermark, Schönermark Kielhorn Kollegen Beratungsgesellschaft mbH
- Prof. Dr. Christof Stamm, Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum Berlin
- Dr. Joachim Storsberg, Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung
- Prof. Dr. Jochen Taupitz, Fakultät für Rechtswissenschaft und Volkswirtschaftslehre, Universität Mannheim
- Prof. Dr. Heike Walles, Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik/acatech
- Prof. Dr. Ernst Weigang, Gefäßzentrum Berlin-Brandenburg, Evangelisches Krankenhaus Hubertus Berlin

- Prof. Dr. Bernhard Wolf, Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik, Technische Universität München/acatech
- Prof. Dr. Hans-Peter Zenner, Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Dr. Sibylle Ziegler, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München/acatech

## Weitere Expertinnen und Experten

- Prof. Dr. Thorsten Buzug, Institut für Medizintechnik, Universität zu Lübeck/acatech
- Prof. Dr. Hubertus Feußner, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
- Prof. Dr. Dr. Dominik Groß, Medical School, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
- Prof. Dr. Fabian Kiessling, Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
- Prof. Dr. Ulrike Köhl, Institut für Zelltherapeutika, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Rainer Röhrig, Abteilung für Medizinische Informatik, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
- Prof. Dr. Meike Stiesch, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Dr. Manfred Wirth, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
- Prof. Dr. Eberhart Zrenner, Forschungsinstitut für Augenheilkunde, Werner Reichardt Centrum für Integrative Neurowissenschaften (CIN), Eberhard Karls Universität Tübingen

## Reviewerinnen und Reviewer

- Prof. Dr. Dr. h. c. Joachim Grifka, Orthopädische Klinik, Universität Regensburg
- Prof. Dr. Cornelia Kasper, Biotechnologie, Zell- und Gewebekulturtechnik, Universität für Bodenkultur Wien BOKU
- Prof. Dr. Heyo Klaus Kroemer, Pharmakologie und Personalisierte Medizin, Universitätsmedizin Göttingen
- Prof. Dr. Otto Rienhoff, Institut für Medizinische Informatik, Universitätsmedizin Göttingen
- Prof. Dr. Markus Schwaiger, Klinikum rechts der Isar, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München
- Prof. Dr.-Ing. Ulrich Steinseifer, Institut für Angewandte Medizintechnik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
- Prof. Dr. J. Matthias von der Schulenburg, Institut für Versicherungsbetriebslehre, Leibniz Universität Hannover

## Projektkoordination

- Dr. Victoria Diedrich, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover
- Dr.-Ing. Christoph Vornholt, acatech Geschäftsstelle

## Projektlaufzeit

07/2015–07/2017

acatech dankt allen Autorinnen und Autoren sowie Gutachterinnen und Gutachtern für ihre Beiträge.



# 1 Einleitung

## 1.1 Medizin heute

Die moderne Medizin hat in den vergangenen hundert Jahren maßgeblich dazu beigetragen, die Lebensqualität zu verbessern und die Lebenserwartung der Bevölkerung wesentlich zu steigern. Nicht zuletzt dank kontinuierlicher Fortschritte in der biomedizinischen und medizintechnischen Forschung sowie ihrer klinischen Umsetzung ist mittlerweile ein hohes medizinisches Versorgungsniveau erreicht. Dennoch sieht sich die moderne Medizin mit einer Vielzahl von Herausforderungen konfrontiert, die das Gesundheitssystem und die Gesellschaft insgesamt betreffen und nach neuen Lösungsstrategien verlangen. Dabei gilt es, ethische, rechtliche, regulatorische und ökonomische Rahmenbedingungen zu beachten, um eine hervorragende Gesundheitsversorgung zu gewährleisten, die sozial ausgewogen ist.

Zum einen wird es in den kommenden Jahren zu einer stark **wachsenden Nachfrage** nach Leistungen der Gesundheitsversorgung kommen. Der demografische Wandel wird zu einem stärkeren Bedarf an Prävention und Therapie chronischer Erkrankungen führen, an denen schon heute über 40 Prozent der Bevölkerung leiden.<sup>1</sup> Aktuell gehen 80 Prozent der jährlichen Gesundheitsausgaben, also etwa 200 Milliarden Euro, auf die Behandlung chronischer Erkrankungen zurück.<sup>2</sup> Viele dieser Erkrankungen sind auch heute noch unzureichend therapierbar, wobei Diagnostik und Therapie häufig und insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten durch ein kombiniertes Auftreten verschiedener Erkrankungen erschwert werden (Multimorbidität), was wiederum mit einer verminderten Lebensqualität und erhöhten Versorgungskosten einhergeht.<sup>3</sup>

Zum anderen ist davon auszugehen, dass weitere **wissenschaftlich-technische Innovationen** in den Lebenswissenschaften eine wachsende Wissensbasis für die Entwicklung verbesserter Diagnose-, Therapie- und Präventionsmöglichkeiten bereitstellen und diese für die Patientinnen und Patienten in der Breite zugänglich machen werden. In Verbindung mit der im Zuge des Wirtschaftswachstums stetig steigenden Zahlungsbereitschaft

und -fähigkeit der Gesellschaft und der daraus erwachsenden Nachfrage nach neuen und erweiterten Versorgungsleistungen haben diese Fortschritte bereits in der Vergangenheit zu einem beständigen Wachstum der Gesundheitswirtschaft in den Branchen Pharmakologie und Pharmazie, Biotechnologie und Medizintechnik geführt.<sup>4</sup>

Schließlich hat sich in den vergangenen Jahren das allgemeine Gesundheitsbewusstsein stark verändert. Die Versicherten verlangen nach einer **stärkeren individuellen Patientenorientierung**. Dabei ist nachzuvollziehen, dass die Menschen immer besser über ihren aktuellen und auch zukünftigen Gesundheitszustand informiert werden wollen und sich diese Informationen auch selbstständig aneignen, um so Lebensqualität und -planung in Eigenverantwortung mitgestalten zu können.<sup>5</sup>

Das Zusammenwirken der genannten Entwicklungen wird die Zukunft der Medizin in nahezu allen Disziplinen entscheidend verändern.<sup>6</sup> In diesem Zusammenhang wird die Medizintechnik eine präzisere Diagnostik und eine individualisierte Therapie ermöglichen, mit dem Ziel einer verbesserten Gesundheitsversorgung für jede einzelne Patientin und jeden einzelnen Patienten.

## 1.2 Individualisierte Medizin

Die Individualisierte Medizin basiert auf dem Konzept, dass die individuellen biologischen Eigenschaften einer jeden Patientin beziehungsweise eines jeden Patienten ebenso wie die Einflüsse der individuellen Lebensweise und der Umwelt einen maßgeblichen Einfluss auf eine Erkrankung haben. Sie bestimmen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Patientin beziehungsweise der Patient eine spezifische Erkrankung entwickelt, wie diese Erkrankung verläuft und in welchem Maße die beziehungsweise der Erkrankte auf bestehende Therapiemöglichkeiten reagiert. Ziel der Individualisierten Medizin ist es, durch eine präzise Diagnostik die relevanten Einflussfaktoren patienten- und erkrankungsspezifisch zu ermitteln und sie als Grundlage für die Auswahl und Durchführung von Präventions-, Diagnostik- oder Therapiemaßnahmen zu nutzen, die hochwirksam und nebenwirkungsarm sind. Die vorliegende acatech POSITION betrachtet den Beitrag der Medizintechnik zur Individualisierten Medizin, einerseits

1 | Vgl. Eurostat 2017.

2 | Vgl. VDE 2011b.

3 | Vgl. Lehnert/König 2012.

4 | Vgl. BMWi 2015.

5 | Vgl. Hüsing et al. 2008; Niederlag et al. 2010.

6 | Vgl. Hüsing et al. 2008.

als unterstützende Technologie der molekulargenetisch basierten Individualisierung, andererseits mit eigenständigen technisch basierten Individualisierungsansätzen.

Zum Verständnis des Gesamtkonzeptes bedarf es jedoch einer Definition der Begriffe, die in diesem Zusammenhang verwendet werden (siehe Tabelle 1). Während die Individualisierte Medizin im Allgemeinen eine Verbesserung der Gesundheitsversorgung durch die präzise Erfassung und Nutzung patienten- und erkrankungsspezifischer biologischer Eigenschaften anstrebt, werden die stratifizierende Medizin und die maßgeschneiderte Medizin als verschiedene wissenschaftlich-medizinische Strategien angesehen, um die Implementierung der Individualisierten Medizin in die Gesundheitsversorgung zu ermöglichen. Insbesondere die Präzisionsmedizin wird dabei als ein essenzielles Werkzeug der modernen Medizin zur Realisierung der Individualisierten Medizin verstanden. Darüber hinaus ist es zwingend erforderlich, die Individualisierte Medizin in die Weiterentwicklung einer patientenorientierten Gesundheitsversorgung zu integrieren.

Das Grundkonzept der Individualisierten Medizin mit ihrem patientenorientierten Anspruch ist nicht neu. Schon immer haben Ärztinnen und Ärzte anhand individueller Patientendaten und phänotypischer Krankheitsfaktoren Differenzialdiagnosen erstellt, auf deren Basis dann patienten- und erkrankungsspezifische Therapieentscheidungen getroffen und entsprechend angepasste Therapiemaßnahmen durchgeführt wurden.<sup>7</sup> Aber erst eine Reihe bahnbrechender Erfolge in der molekularen Medizin, der Humangenomforschung und der Medizintechnik in den vergangenen Jahren haben dazu geführt, dass es heute eine Vielzahl immer präziserer analytischer Möglichkeiten gibt. Diese erlauben ein immer besseres Verständnis von Erkrankungsursachen und -verläufen und somit auch eine individualisierte Diagnostik und Therapie.

Die Individualisierte Medizin birgt das Potenzial der Etablierung einer wissenschaftlich und klinisch fundierten Gesundheitsversorgung, die jeder Patientin und jedem Patienten eine hochwirksame und nebenwirkungsarme medizinische Behandlung zuteil werden lässt. Eine zunehmende Stratifizierung eröffnet die Möglichkeit, die im Rahmen der evidenzbasierten Medizin (EbM)

geforderten statistisch gesicherten Wirksamkeitsnachweise durch klinische Studien an kleineren, homogeneren Patientengruppen zu erbringen. Dabei werden therapierelevante Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen noch gezielter als bisher berücksichtigt.<sup>8</sup> Auf diese Weise wird dem aktuell vorherrschenden Wirksamkeitsdefizit vieler medizinischer Behandlungen effektiv begegnet,<sup>9</sup> was die Gesundheitsversorgung entscheidend verbessern und Kosten im Gesundheitswesen reduzieren wird.<sup>10</sup> Der Einsatz therapeutischer Unikate für die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten im Sinne der maßgeschneiderten Medizin erfordert darüber hinaus die Weiterentwicklung der aktuellen Methoden des Wirksamkeitsnachweises.

### 1.3 Bedeutung der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin

Medizintechnik ist integraler Bestandteil der heutigen Medizin. In allen Stufen der Versorgungskette haben sich medizintechnische Verfahren und Produkte etabliert und leisten einen unverzichtbaren Beitrag zu einer hochwertigen Patientenversorgung – mit dem Ziel, größtmögliche Sicherheit auf dem neuesten Stand der Wissenschaft, Technik und Medizin zu gewährleisten.<sup>11</sup> Die Erfolge und Fortschritte der Medizintechnik in Deutschland gründen sich dabei zum einen auf eine breit aufgestellte und auch international anerkannte Forschungslandschaft an Universitäten, Universitätskliniken sowie Fachhochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen.<sup>12</sup> Zum anderen basieren sie auf Leistungen der medizintechnischen Industrie, die sich durch ihre Dynamik und Innovationskraft zu einer der größten und wichtigsten Branchen der deutschen Gesundheitswirtschaft entwickelt hat.<sup>13</sup>

Als interdisziplinäres Forschungs- und Arbeitsfeld kombiniert die Medizintechnik Grundlagenforschung, technologische Innovationen und lebenswissenschaftliche Erkenntnisse mit der Expertise des medizinischen Personals. Im Fokus stehen dabei die Entwicklung und Umsetzung bedarfs-, qualitäts- und nutzenorientierter Strategien für eine verbesserte Gesundheitsversorgung.<sup>14</sup>

7 | Vgl. Niederlag et al. 2010.

8 | Vgl. Mayer 2016.

9 | Vgl. Schork 2015.

10 | Vgl. Niederlag et al. 2009; Niederlag et al. 2010.

11 | Vgl. VDE 2012.

12 | Vgl. ebd.

13 | Vgl. BVMed 2015.

14 | Vgl. Lenkungsreis 2012.



<b>Individualisierte Medizin</b> (Individualized Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „zielt darauf ab, durch gezielte Prävention, systematische Diagnostik und den Einsatz maßgeschneiderter, auf die Bedürfnisse einzelner Patienten oder Patientengruppen ausgerichteter Therapieverfahren die Wirksamkeit und Qualität der Behandlung zu verbessern, dabei die Nebenwirkungen zu reduzieren und langfristig die Kosteneffektivität zu steigern.“<sup>15</sup></li> <li>▪ basiert auf einer naturwissenschaftlichen, strategischen Vorgehensweise, welche erkrankungs- und patientenspezifische biologische Eigenschaften sowie Einflüsse der Lebensweise und der Umwelt präziser charakterisiert und mit dem individuellen Krankheitsbild der Patientin beziehungsweise des Patienten assoziiert,<sup>16</sup></li> <li>▪ wird in dieser acatech POSITION als Überbegriff für die beschriebenen wissenschaftlichen Strategien zur Realisierung einer Individualisierten Medizin verstanden.</li> </ul>
<b>Personalisierte Medizin</b> (Personalized Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezeichnet ursprünglich die auf dem individuellen genetischen Profil einer Patientin beziehungsweise eines Patienten beruhende Auswahl, Anwendung oder Entwicklung spezifischer präventiver und therapeutischer Maßnahmen mit dem Fokus auf Arzneimitteln,<sup>17</sup></li> <li>▪ suggeriert der Gesellschaft, dass „personalisierte“, aber auch „individualisierte“ Medizin über die individuellen biologischen Merkmale hinaus auch die relevanten psychologischen, geistigen, sozialen, kulturellen, spirituellen und ökonomischen Umstände einer jeden einzelnen Patientin beziehungsweise eines jeden einzelnen Patienten in Form einer ganzheitlichen patientenorientierten Medizin berücksichtigt,<sup>18</sup></li> <li>▪ wird in der Literatur unterschiedlich definiert und oft synonym zu Individualisierter Medizin verwendet.</li> </ul>
<b>Stratifizierende Medizin</b> (Stratified Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezeichnet die merkmalsbasierte Einteilung eines größeren Patientenkollektivs in therapierelevante Subgruppen anhand von Biomarkern<sup>19</sup> sowie die entsprechende Auswahl der effizientesten und nebenwirkungsärmsten Präventions- oder Therapieoptionen aus einem vorhandenen Repertoire,<sup>20</sup></li> <li>▪ wird teilweise synonym zu Individualisierter Medizin verwendet.</li> </ul>
<b>Maßgeschneiderte Medizin</b> (Tailored Medicine; Customized Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stellt eine weitere Strategie der Individualisierten Medizin dar,</li> <li>▪ basiert auf der Analyse von diagnostisch erhobenen individuellen anatomischen, physiologischen und molekularen Biomarkern, um ein therapeutisches Produkt herzustellen oder anzupassen, das seine Qualität dadurch erreicht, dass es als therapeutisches Unikat nur für eine Zielpatientin beziehungsweise einen Zielpatienten wirksam ist.<sup>21</sup></li> </ul>
<b>Präzisionsmedizin</b> (Precision Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wird in historischer Folge nach den Begriffen der personalisierten und Individualisierten Medizin häufig als Synonym für das oben beschriebene Versorgungskonzept der modernen Medizin verwendet,<sup>22</sup></li> <li>▪ subsumiert vornehmlich Aspekte der genomischen oder der molekularen Medizin.</li> </ul>
<b>Genomische Medizin</b> (Genomic Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beschreibt den molekulargenetisch-medizinischen Ansatz, basierend auf individuellen genetischen und epigenetischen Informationen eine optimal wirksame Therapie auszuwählen, durchzuführen und weiterzuentwickeln.<sup>23</sup></li> </ul>
<b>Molekulare Medizin</b> (Molecular Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wird häufig synonym zur genomischen Medizin verwendet, wobei die molekulare Medizin über die genetischen Informationen hinaus auch die Analyse und Nutzung von individuellen Informationen zum Beispiel über die Proteinbiologie oder den Stoffwechsel der Patientin beziehungsweise des Patienten miteinbezieht.</li> </ul>
<b>Biomarkerbasierte Medizin</b> (Biomarker Based Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wird synonym zur genomischen und zur molekularen Medizin verwendet.</li> </ul>
<b>Prädiktive Medizin und Präventive Medizin</b> (Predictive Medicine, Preventive Medicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ werden beide häufig im selben Zusammenhang genannt,</li> <li>▪ beschreiben Verfahren, die anhand der individuellen genetischen und molekularen Konstitution einer Patientin beziehungsweise eines Patienten feststellen, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine bestimmte Erkrankung ausbrechen wird, wie erfolgversprechend eine etwaige Therapiemaßnahme sein müsste und ob Präventivmaßnahmen zur Verhinderung des Ausbruchs der Erkrankung eingeleitet werden könnten.<sup>24</sup></li> </ul>

Tabelle 1: Definition der Begriffe, die synonym zur Individualisierten Medizin oder in ihrem Zusammenhang verwendet werden (Quelle: eigene Darstellung)

15 | Leopoldina et al. 2014, S. 16.

16 | Vgl. ebd.

17 | Vgl. Langreth/Waldholz 1999.

18 | Vgl. Neugebauer/Heusser 2014.

19 | Unter dem Begriff „Biomarker“ werden verschiedene objektive Messgrößen zur Beschreibung normaler oder krankheitsbedingter biologischer Prozesse verstanden, zum Beispiel das genetische, proteomische oder metabolische Profil, sowie physiologisch-funktionelle oder anatomisch-morphologische Messgrößen.

20 | Vgl. Dang/Angle 2016.

21 | Vgl. Hüsing et al. 2008.

22 | Vgl. Collins/Varmus 2015.

23 | Vgl. Ginsburg/Willard 2009.

24 | Vgl. Hood et al. 2004.

Die **Medizintechnik** umfasst allgemein jegliche technischen Einrichtungen, die zum Zwecke der Prävention, der Diagnose sowie der Therapie und Rehabilitation in der Gesundheitsversorgung zur Anwendung kommen. Dabei sind insbesondere **Medizinprodukte** hervorzuheben, die hinsichtlich ihrer technischen und medizinischen Leistung zertifiziert und zugelassen sind (siehe Kasten).<sup>25</sup>

### Definition: Medizinprodukt

Medizinprodukte sind alle einzeln oder miteinander verbunden verwendete Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe oder andere Gegenstände, einschließlich der für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung bei Menschen für folgende Zwecke bestimmt sind:

- Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten
- Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs
- Empfängnisregelung

Dabei wird die bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht. Ihre Wirkungsweise kann aber durch solche Mittel unterstützt werden.

Im Sinne dieser Richtlinie wird Zubehör als eigenständiges Medizinprodukt behandelt; weitere Artikel, die als Medizinprodukte definiert sind, sind:

- Sonderanfertigungen von Produkten nach ärztlicher Vorgabe für bestimmte Patientinnen und Patienten
- Produkte für klinische Prüfungen am Menschen

In der Vergangenheit wurden insbesondere bildgebende Systeme, Labordiagnostika sowie Labortechnik, verschiedene Diagnose- und Therapiegeräte, Implantate und Rehabilitationshilfen als Medizintechnik oder Medizinprodukt betrachtet. Heute wird diese Aufzählung um die innovative Zell- und Gewebetechnik, aber auch um Telemedizin-, E-Health- und Software-Anwendungen,

Dienstleistungen im Informations- und Kommunikationsbereich sowie Gesundheitsmanagement ergänzt.<sup>26</sup>

Die vorliegende acatech POSITION identifiziert aktuelle Entwicklungen von Medizinprodukten sowie von System- und Prozesslösungen, die den Beitrag der Medizintechnik zum Gesundheitsversorgungskonzept der Individualisierten Medizin in verschiedenen Dimensionen belegen.<sup>27</sup> Während einige dieser medizintechnischen Verfahren und Produkte durch die Erfassung und Darstellung patienten- und erkrankungsspezifischer Biomarker die stratifizierende Medizin erweitern, bieten andere darüber hinaus auch therapeutische und diagnostische Optionen im Sinne der maßgeschneiderten Medizin, also der Herstellung therapeutischer Unikate.

Die Individualisierung kann in verschiedenen Dimensionen sichtbar werden:

- In der **anatomischen Dimension** ermöglicht die Anwendung innovativer bildgebender Verfahren nach Kriterien der Individualisierten Medizin die Darstellung patienten- und erkrankungsspezifischer Biomarker. Diese führen zu einer besseren Stratifizierung und Präzisierung. Sie bilden zudem die Basis für die Entwicklung und Herstellung individueller Implantate als therapeutische Unikate, die bildgeführte Intervention sowie die individualisierte Strahlentherapie für eine verbesserte patientenspezifische Behandlung.
- In der **physiologischen Dimension** lassen sich durch den Einsatz der Medizintechnik individuelle physiologische und pathophysiologische Biomarker bestimmen, die als Basis für die Diagnose physiologischer Funktionsstörungen und die präzise therapierelevante Strategie zur patientenspezifischen Behebung dieser Funktionsstörungen dienen. Diese Maßnahmen reichen von teilautonomen bildgeführten Interventionen über Verabreichungstechnologien bis hin zu aktiven Implantaten wie Herzschrittmachern oder Cochlea-Implantaten, die patienten- und erkrankungsspezifisch angepasst werden.
- In der **zellulären Dimension** sind vor allem innovative regenerative Therapien wie die Zelltherapie oder die Herstellung von Bioimplantaten zu nennen, die durch die Verwendung autologer, also körpereigener Zellen zur Herstellung maßgeschneiderter therapeutischer Unikate ein Höchstmaß an Individualisierung bieten.
- In der **molekularen Dimension** wird die Medizintechnik vor allem als Enabler-Technologie für die In-vitro-Diagnostik von Biomarkern eingesetzt, hauptsächlich auf genomischer und

25 | Definition modifiziert nach Medizinproduktegesetz (MPG), Abs. 1 § 3.

26 | Vgl. Leopoldina/acatech 2014.

27 | Vgl. VDE 2015.



proteomischer Ebene; dies gilt in analoger Weise auch für die molekulare Bildgebung. Zusätzlich kommen medizintechnische Lösungen in der Oberflächenfunktionalisierung von Implantaten zum Tragen, um eine optimale Wechselwirkung zwischen Gewebe und Implantaten zu gewährleisten.

Die Verbindung von **Informations- und Kommunikationstechnik und Medizintechnik** bietet die Grundlage für eine dimensionsübergreifende Verarbeitung und Analyse der in der Diagnostik und Therapie gewonnenen patienten- und erkrankungsspezifischen Daten. Dies geschieht vor dem Hintergrund der Erstellung individueller Patientenmodelle für Therapieentscheidung und -planung sowie für die Prädiktion des Krankheitsverlaufs und Therapieerfolgs, etwa durch eine telemedizinische Langzeitbetreuung.

## Ziele der acatech POSITION

Die vorliegende acatech POSITION stellt das spezifische Potenzial der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin dar. Dabei geht es nicht um die breite Anwendung medizintechnischer Verfahren per se, sondern um ihren eigenständigen Beitrag zur Realisierung des Konzeptes der Individualisierten Medizin.

Aus dem breiten Spektrum der Medizintechnik werden jene Technikfelder dargestellt, die als Wegbereiter wesentlich zum heutigen Stand der diagnostischen und therapeutischen Individualisierung der Medizin beigetragen haben. Dabei werden gleichzeitig die vorhandenen und zu erreichenden Translationen zu den Omics-Technologien aufgezeigt, welche von der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften in einer gemeinsamen Stellungnahme beschrieben wurden.<sup>28</sup> Unter Berücksichtigung der beiden benannten Konzepte, der stratifizierenden Medizin und der maßgeschneiderten Medizin, werden aktuelle klinische Anwendungsmöglichkeiten und der Nutzen für Patientinnen und Patienten sowie medizinisches Personal beleuchtet. Dabei werden

Zukunftsperspektiven dargestellt, aber auch Risiken, Unsicherheiten und Herausforderungen angesprochen. Die Auswahl der Themengebiete orientiert sich an der logischen Abfolge diagnostischer und therapeutischer Verfahren sowie des Einsatzes von Informations- und Kommunikationstechnologie für die Erstellung individualisierter Patientenmodelle und für die Telemedizin.

Weiterhin werden die Rahmenbedingungen beschrieben, die erforderlich sind, um eine erfolgreiche und nachhaltige Förderung, Entwicklung und Implementierung des Konzepts der Individualisierung durch Medizintechnik im Gesundheitswesen zu erreichen. Abschließend werden Handlungsempfehlungen zur Gesellschafts- und Politikberatung formuliert.

Die acatech POSITION berücksichtigt dabei eine Reihe bereits veröffentlichter Berichte und Positionspapiere.

Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) als Fachgesellschaft des Verbandes der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e. V. (VDE) entstanden zwei Positionspapiere zu den Themen „Bioimplantate – Biologische, biologisierte und biofunktionalisierte Implantate“ (in Zusammenarbeit mit acatech)<sup>29</sup> und „Theranostische Implantate“.<sup>30</sup> Beide Veröffentlichungen thematisierten die Personalisierung als eine Optimierungsstrategie der Medizintechnik, sowohl in der Diagnostik als auch in der Herstellung und der Anpassung sowie in der therapeutischen Funktion von Medizinprodukten.

Der Innovationsreport „Personalisierte Medizintechnik“ der DGBMT im VDE stellt heraus,<sup>31</sup> dass sich hinter dem Leitmotiv „Personalisierte Medizin“ mehr verbirgt als die biomarkerbasierte Entwicklung patienten- und krankheitsspezifischer Arzneimitteltherapien. Besondere Berücksichtigung fanden dabei die Themen Biomarker, Bioimplantate, Patientenmodelle und Theranostik im Operationssaal. Dieser Report wurde durch eine gleichnamige Veröffentlichung in der Deutschen Zeitung für Klinische Forschung ergänzt.<sup>32</sup>

28 | Vgl. acatech 2014.

29 | Vgl. VDE 2011 a.

30 | Vgl. VDE 2011 b.

31 | Vgl. DGBMT 2012.

32 | Vgl. Schlötelburg 2012.

## 2 Medizintechnische Wegbereiter für eine individualisierte Diagnostik

Am Anfang einer jeden medizinischen Versorgung steht die Diagnose. Über die Anamnese im Patient-Arzt-Gespräch hinaus bietet die moderne Medizin heute ein breites Spektrum an diagnostischen Verfahren, welche dank innovativer medizintechnischer Entwicklung eine immer präzisere Darstellung der individuellen biomedizinischen Eigenschaften einer Patientin beziehungsweise eines Patienten und der spezifischen Erkrankung ermöglichen. Dabei werden die medizinische Bildgebung und die In-vitro-Labor Diagnostik genutzt, um erkrankungsrelevante Biomarker zu identifizieren. Diese bilden die Grundlage für die Planung, Durchführung und Überwachung einer individuell am besten geeigneten Therapie. Bildgebung und In-vitro-Diagnostik dienen dabei einerseits als Enabler-Technologien für die molekulargenetisch basierte Individualisierung, ermöglichen jedoch andererseits auch eigenständige Ansätze einer Individualisierten Medizin. Die intelligente Verarbeitung und verantwortungsvolle Nutzung der diagnostischen Daten ist schon heute nicht mehr ohne die Hilfe moderner Informations- und Kommunikationstechnologien möglich.

### 2.1 Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung hat in der diagnostischen Individualisierten Medizin eine herausragende Bedeutung, die sich von der Prävention bis zur Rehabilitation durch alle Bereiche der medizinischen Versorgungskette zieht. Die Signale und Daten der Bildgebung stellen als lokale Biomarker biologische Prozesse im Individuum dar, sowohl im frühen Stadium einer Erkrankung als auch in der Verlaufs- und Erfolgskontrolle einer Therapie. Dabei werden Diagnostik und Therapie immer häufiger nach dem Prinzip der Theranostik zusammengeführt, beispielsweise in der Radioonkologie.<sup>33</sup> Die Information der Bildgebung bestimmt die Therapie, sowohl bezüglich der Indikation als auch hinsichtlich der Änderung, des Abbruchs oder der Vermeidung.

Vom semantischen Verständnis her bedeutet jede bildgebende Untersuchung am Menschen Individualisierte Medizin, da hier individuelle anatomische, physiologische, zelluläre und molekulare Informationen erfasst werden. Je nach Bedarf ist für Patientinnen und Patienten so eine Basis für eine multimodale und multiparametrische Diagnostik gegeben, die zusammen mit einer molekulargenetischen Diagnostik mittels Omics-Technologie eine präzise Stratifizierung in therapierelevante Untergruppen ermöglicht. Ein Vorteil der Bildgebung besteht in der weitgehend untersucherunabhängigen Darstellung von Biomarkern; diese kann von Fachleuten beurteilt und zu einer wissens- und erfahrungsbasierten Therapieentscheidung genutzt werden.

Werden bei der Bildgebung neben den drei räumlichen Dimensionen (3D) auch Zeitverläufe berücksichtigt (4D) und dabei mehrere verschiedene Messgrößen als Bildinhalte erfasst, entstehen sehr große Datensätze, die Morphologie, Histologie, funktionelle Vorgänge und molekularbiologische Prozesse charakterisieren (siehe Abbildung 2). Diese Datensätze bilden zusammen mit molekulargenetischen Informationen die Grundlage für die Erstellung individualisierter Patientenmodelle. Die Informationsverarbeitung und -nutzung stellt die Lebenswissenschaften wie auch die Informations- und Kommunikationswissenschaften vor große Herausforderungen. Dabei wirkt sich die Vielzahl der heutigen diagnostischen Möglichkeiten erschwerend auf die Auswahl der richtigen Untersuchungsmethode aus, besonders vor dem Hintergrund der individuellen klinischen Fragestellung. An dieser Stelle müssen entsprechende Leitlinien zum Einsatz kommen, welche die Qualität des Untersuchungsergebnisses, die Belastung der Patientin beziehungsweise des Patienten und auch den finanziellen Aufwand gegeneinander abwägen.

Im Folgenden soll der Schwerpunkt auf Innovationen in der Bildgebung im Kontext der verschiedenen biomedizinischen Techniken gelegt und vor dem Hintergrund der Individualisierten Medizin diskutiert werden.

#### 2.1.1 Ultraschall

Die Ultraschall Diagnostik ist die in der Medizin am häufigsten angewandte Bildgebungsmodalität.<sup>34</sup> Mit der klassischen Echsonografie und den Zusatzmodalitäten Farbdoppler und Elastografie liefert sie als nichtbelastende und kostengünstige Echtzeitmodalität morphologische, funktionelle und gewebecharakterisierende Informationen. Die Palette derzeit verfügbarer Ultraschallsysteme reicht von universellen Standardgeräten über hochfrequente Spezialsysteme bis hin zu handlichen, mobilen Kleingeräten.

33 | Vgl. Pereira et al. 2014.

34 | Vgl. Dössel/Buzug 2014.

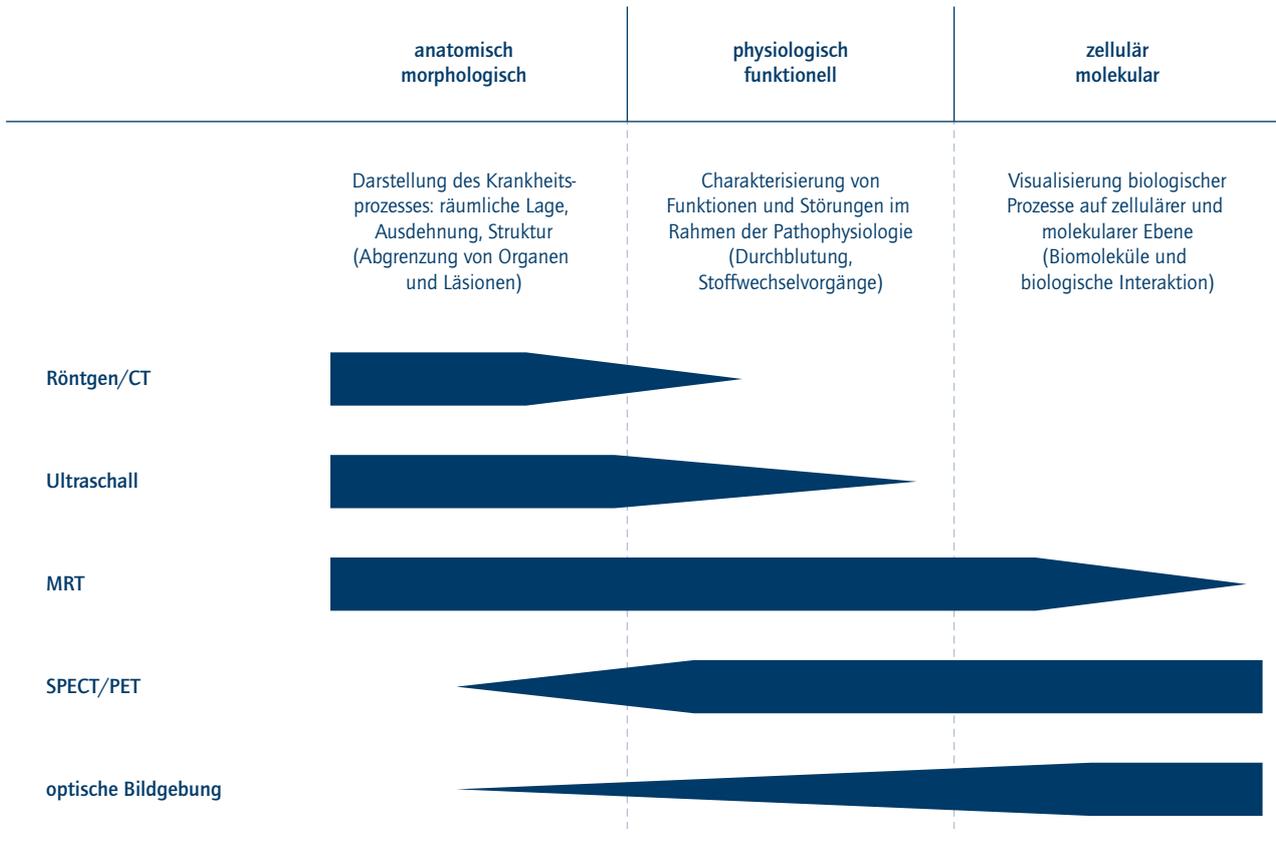


Abbildung 2: Bildgebende Verfahren in den verschiedenen Dimensionen der Individualisierung (Quelle: eigene Darstellung)

Als Wegbereiter der Individualisierten Medizin spielt der Ultraschall eine wichtige Rolle bei der Bestimmung spezieller und individueller Biomarker, die für Prävention, Prognose und Therapiemaßnahmen nützlich sind. Beispiele sind morphologische und funktionelle Merkmale der Arterien, die Stratifizierungskonzepte im Zusammenhang mit der Bekämpfung der Arteriosklerose erlauben.<sup>35</sup> Die Bestimmung differenzierter gewebetypischer Merkmale im Rahmen des quantitativen Ultraschalls hat zwar noch nicht Einzug in die allgemeine klinische Routine gehalten, ihr erfolgreicher Einsatz bei der Kontrolle von Verfahren einer Tumorthherapie wurde aber nachgewiesen.<sup>36</sup> Für die multimodale Bildgebung sind dedizierte automatisierte Ultraschallsysteme für bestimmte Organe (zum Beispiel für die weibliche Brust) interessant. Die häufig diskutierte Fusion solcher Systeme mit der Röntgen-Mammografie erlaubt die Stratifizierung bei Brust-Screening-Prozeduren, womit die Strahlenbelastung reduziert und unnötige Biopsien vermieden werden können.

Der Schwerpunkt der Erforschung und Entwicklung medizintechnischer Verfahren und Systeme mit der Perspektive einer Individualisierten Medizin liegt im Bereich der Therapie. Konzepte der Theranostik sind dabei wegen der engen Verknüpfung mit begleitenden diagnostischen Verfahren besonders interessant.<sup>37</sup> Bei der molekularen Bildgebung, die als Grundlage für den Entwurf individualisierter Präventions- und Therapieverfahren zu verstehen ist, kommt auch dem Ultraschall eine wesentliche Bedeutung zu. Ein großes Potenzial ist im therapeutischen Ultraschall mit seinen thermischen und mechanischen Wirkungen auf Gewebe und Gefäße zu sehen. So lassen sich spezielle Biomarker nach Einwirkung von Ultraschall auf das Gewebe, zum Teil auch in Wechselwirkung mit Mikrobläschen, besser lokalisieren und bestimmen.<sup>38</sup> Die Wechselwirkung von fokussiertem Ultraschall mit wirkstofftransportierenden Mikrobläschen oder Nanopartikeln erlaubt zudem die zeitlich und räumlich gesteuerte Freisetzung pharmazeutischer Wirkstoffe (Drug Delivery), zum Beispiel

35 | Vgl. FDA 2013.  
 36 | Vgl. Sadeghi-Naini et al. 2013.  
 37 | Vgl. Kiessling et al. 2014.  
 38 | Vgl. Forbrich et al. 2013.

für eine lokalisierte und in hohem Maße individualisierte Chemotherapie. Risiken bezüglich des Abbaus der Wirkstoffträger im Körper und ihrer Interaktion mit dem Immunsystem sind allerdings noch nicht abschließend erforscht.<sup>39</sup>

### 2.1.2 Computertomografie und Magnetresonanztomografie

Die Schnittbildverfahren Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) generieren dreidimensionale Datensätze mit anatomischen und physiologischen Biosignalen und -markern, die eine hoch aufgelöste Darstellung des menschlichen Körpers sowie seiner Organsysteme ermöglichen und damit zu einer bedeutenden Grundlage für eine Individualisierte Diagnostik und Therapie werden.

Bei der CT ermöglichen dedizierte Detektorsysteme die spektrale Auswertung der gemessenen Strahlung und damit eine spezifische Gewebeanalytik. Im therapeutischen Kontext wird die CT zur perkutanen Biopsie, zur Drainage, zur Durchführung thermoablativer Verfahren und zur Planung der Strahlentherapie genutzt.<sup>40</sup> Innovative Rekonstruktionsalgorithmen, spezifische Niedrigdosisprotokolle oder gewichtsadaptierte Dosisveränderungen ermöglichen eine Reduktion der Strahlendosen. Dieser strahlenbiologisch begründeten Herausforderung stellen sich Anwender und Hersteller von Geräten zunehmend, insbesondere im Bereich der Screening-Verfahren. Innovationen zielen auf die Etablierung dedizierter Organscanner, zum Beispiel Brustscanner. Mobile CT-Einheiten sind intraoperativ wie auch außerhalb von Krankenhäusern mit Methoden und Strukturen der Telemedizin verfügbar (Stroke Mobile). Sie müssen zunehmend und sektorenübergreifend einen Platz in der flächendeckenden (Erst-)Versorgung von Patientinnen und Patienten einnehmen und können so zu einer Gesundheitsversorgung beitragen, welche ihre individuellen Lebensumstände besser berücksichtigen kann. Aktuell werden in schneller Folge neu- oder weiterentwickelte Systeme auf den Markt gebracht, bevor ihre Vorgänger flächendeckend zum Einsatz kommen konnten. Aus diesem Grund stehen häufig keine prospektiven klinischen Studienergebnisse zur Verfügung, was die Standardisierung, insbesondere jedoch auch die Nutzenbewertung im Sinne einer Verbesserung der Gesundheitsversorgung zu einer großen Herausforderung werden lässt.

Die MRT detektiert das Resonanzsignal der Wasserstoffatomkerne (Protonen) in einem externen Magnetfeld nach

Hochfrequenzanregung. Dieses nicht ionisierende Verfahren liefert über die aus der CT bekannte anatomische Information hinaus biologische Information. Zum Beispiel erlaubt es die Darstellung der Blutversorgung von Organen oder die spektroskopische Erfassung von Stoffwechselprodukten zur Gewebecharakterisierung. Zusätzlich liefern zeitlich aufgelöste Darstellungen der Gefäße individualisierte Informationen zu Krankheitsprozess und Therapiekontrolle.

Jede MRT-Untersuchung erlaubt den Untersuchenden zahlreiche Freiheitsgrade der messtechnischen Gestaltung und individuelle Protokolle. Zunehmend werden quantitative Untersuchungsmethoden des Signalmusters eingesetzt, die eine intra- und interindividuelle parametrische Gewebecharakterisierung erlauben.<sup>41</sup>

Aktuelle Entwicklungen der MRT betreffen Schnellbildtechniken, Mehrkanalspulen, quantitative Bildgebung und Kontrastmittel zur Gewinnung individueller metabolischer Informationen sowie die Evaluation der interventionellen MRT oder die Entwicklung von Höchstfeldsystemen. Letztere werden jedoch nur experimentell in der Forschung, nicht jedoch in der klinischen Versorgung zum Einsatz kommen, da hohe Magnetfeldstärken über acht Tesla nicht unerhebliche Nebenwirkungen für die Patientinnen und Patienten haben.

### 2.1.3 Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie und Positronen-Emissionstomografie

Die Positronen-Emissionstomografie (PET) und die Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) bieten die Möglichkeit, durch externe Detektion die Verteilung und den zeitlichen Verlauf eines radioaktiv markierten Biomarkers an einem molekularen Ziel im Körper einer Patientin beziehungsweise eines Patienten dreidimensional darzustellen. Die Gabe geringer Mengen eines trägerfreien Biomarkers im pico- oder nanomolekularen Bereich vermeidet die biologische Interaktion des Biomarkers mit dem Ziel. Daraus lassen sich Parameter ableiten, die eine individuelle Charakterisierung des Gewebes auf molekularer Ebene erlauben.<sup>42</sup> Möglichkeiten der Stratifizierung ergeben sich aus der engen Verzahnung zwischen definierter Fragestellung, Markierung identifizierter und interessierender Moleküle, der Detektionstechnik sowie Bilderstellung und -analyse.<sup>43</sup> SPECT- und PET-Signale werden genutzt, um in der Patientin beziehungsweise dem Patienten ein frühes Ansprechen auf eine Therapie zu

39 | Vgl. Jo et al. 2016.

40 | Vgl. Prokop et al. 2011.

41 | Vgl. Attenberger et al. 2011.

42 | Vgl. Mankoff 2016.

43 | Vgl. Schober/Heindel 2010.



detektieren oder sogar vorauszusagen.<sup>44</sup> Eine Weiterentwicklung besteht in theranostischen Einsatzmöglichkeiten mit Biomarkern, die gleichzeitig eine diagnostische und eine therapeutische Qualität aufweisen. Mit markiertem, diagnostisch und therapeutisch wirksamem PSMA steht beispielsweise eine innovative Versorgung bei Prostatakarzinomen zur Verfügung.<sup>45</sup>

Hybride PET/CT- und SPECT/CT-Systeme werden in der klinischen Routine eingesetzt, um die Diagnostik weiter zu verbessern. Darüber hinaus bietet die große Vielfalt an anatomischen und physiologischen Messungen mittels MRT in Kombination mit molekularen Signalen der PET neue Möglichkeiten der nichtinvasiven Charakterisierung von Geweben im Ganzkörper-Modus (PET-MRT).<sup>46</sup> Erweiterte Perspektiven finden sich in der Anwendung spektroskopischer Techniken mit der sensitiven Detektion von Gamma-Strahlen und MRT-Signalen.<sup>47</sup>

Herausforderungen ergeben sich aus der bisher fehlenden Möglichkeit einer flächendeckenden, sektorenübergreifenden Anwendung der Schnittbildverfahren in der Versorgungsmedizin unter Berücksichtigung ökonomischer Randbedingungen. Zu den Herausforderungen zählt auch die zeitliche Dynamik der technischen Entwicklung, die nicht allein über klinische Studien bewertet werden kann.

### 2.1.4 Optische Bildgebung

Durch die Erforschung und Weiterentwicklung der hochauflösenden optischen Mikroskopie bis hin zu subzellulärer Auflösung ist für die optische Bildgebung in den letzten zwei Jahrzehnten ein breites Portfolio an Anwendungsmöglichkeiten entstanden.<sup>48</sup>

Innovative Methoden der optischen Bildgebung ermöglichen eine individualisierte In-vivo-Histologie zur Online-Diagnostik und Therapiekontrolle (Theranostik). Neben der biomedizinischen Forschung werden optische Reflexionsverfahren wie die optische Kohärenztomografie (OCT) und die Konfokalmikroskopie zunehmend im klinischen Bereich eingesetzt. Sie erlauben beispielsweise die individuelle Charakterisierung verschiedener Erkrankungen der Retina und haben darüber hinaus im Rahmen endoskopiegestützter Anwendungen zur Entwicklung minimalinvasiver Diagnostik beigetragen. Auch im Bereich der Neurochirurgie werden intraoperativ mikroskopisch Tumorsektionsränder mit Farbstoffen erfasst.<sup>49</sup>

Die spezifische Gewebecharakterisierung wird durch den Einsatz von Autofluoreszenz und fluoreszierenden Farbstoffen erreicht. Dabei können multidimensionale Aussagen über die subzelluläre bis hin zur Gewebeebe getroffen werden (OCT, Multiphotonenmikroskopie, Fluoreszenztomografie). So kann insbesondere in der Onkologie die diagnostische Sicherheit erhöht, das therapeutische Vorgehen präzisiert und somit das Auftreten therapiebegleitender Nebenwirkungen wie Funktionsstörungen minimiert werden.

Im Rahmen der Individualisierten Medizin spielen die optische und die photoakustische Bildgebung für die intraoperative sowie die endoskopische Anwendung und die Untersuchung von Pathologien an Oberflächen eine große Rolle.

### 2.1.5 Neue bildgebende Verfahren für die Klinik

Zu den heute etablierten bildgebenden Verfahren können in Zukunft neue Modalitäten hinzukommen, die eine bessere Diagnostik ermöglichen und erweiterte Optionen für eine Individualisierte Medizin bieten. Besonders intensiv werden zurzeit die im Folgenden beschriebenen Systeme erforscht:

- Das **Phasenkontrast-Röntgen** zeigt in präklinischen Untersuchungen einen deutlich höheren Weichteil-Kontrast im Vergleich zum konventionellen Röntgen. Die Mammografie mit Phasenkontrast-Röntgen könnte die Früherkennung von Brustkrebs deutlich verbessern.<sup>50</sup>
- Die **Impedanztomografie** kann bereits im frühen Stadium einer Erkrankung pathologische Gewebsveränderungen durch Messungen des elektrischen Widerstands detektieren. Die Methode kann zudem zur individualisierten Optimierung der künstlichen Beatmung dienen.<sup>51</sup>
- Beim **Magnetic Particle Imaging (MPI)** werden magnetische Nanopartikel in den Körper eingebracht und dort mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung verfolgt.<sup>52</sup> In der Klinik wird diese Methode zur Darstellung des Gefäßsystems erprobt. Langfristig wird eine Funktionalisierung der Nanopartikel angestrebt, die eine gewebespezifische molekulare Diagnostik ermöglichen soll.
- Bei der Abbildung **bioelektrischer Quellen** werden elektrophysiologische Vorgänge im Körper mit hoher zeitlicher Auflösung dargestellt (zum Beispiel EKG oder EEG). Analog wird die Messung biomagnetischer Felder erprobt.<sup>53</sup> In der

44 | Vgl. Engert et al. 2012.

45 | Vgl. Haberkorn et al. 2016.

46 | Vgl. Bailey et al. 2015.

47 | Vgl. Zheng et al. 2016.

48 | Vgl. Alves/Kiessling 2014.

49 | Vgl. Stummer et al. 2006.

50 | Vgl. Gromann et al. 2016.

51 | Vgl. Frerichs et al. 2014.

52 | Vgl. Buzug 2013.

53 | Vgl. Dössel 2016.

Neuromedizin stehen dabei fokale Epilepsien im Vordergrund, in der Kardiologie werden Reizweiterleitungsstörungen erforscht, wie sie bei Herzrhythmusstörungen beobachtet werden.

- Eine schnell voranschreitende klinische Translation, von der Präklinik bis zur individuellen Patientin beziehungsweise zum individuellen Patienten, erfahren derzeit **optische Reflexionsverfahren**. Diese gestatten eine individuelle In-vivo-Gewebecharakterisierung in der bildgestützten Chirurgie und bei endoskopischen Interventionen (siehe Kapitel 2.1.4).
- Ein Beispiel sind Anwendungen mit Licht im Bereich des **nahen Infrarots (NIR)**. Das Licht dringt einige Zentimeter tief in den Körper ein und kann dazu genutzt werden, Weichteilgewebe im Körper abzubilden und zu charakterisieren. Auch können aktive Bereiche im Gehirn sichtbar gemacht werden. Des Weiteren kann die Diagnostik der Brust durch die sogenannte NIR-Mammografie bei der Krebsfrüherkennung zum Einsatz kommen und den diagnostischen Wert erhöhen.<sup>54</sup>
- Weitere Forschungsfelder betreffen **optische Hybridbildgebungsverfahren**. So verspricht beispielsweise die sogenannte photoakustische Bildgebung eine hohe Eindringtiefe und kann neben Kontrastmitteln auch endogene Kontraste (Blut, Sauerstoffsättigung, Melanin) erfassen. Eine erste klinische Studie zur Wertigkeit beim Lymphknoten-Staging bei Melanomen wurde publiziert.<sup>55</sup>

Um intraoperativ exakt zu beurteilen, ob ein operativ entfernter Bereich dem im PET auffälligen Gewebereich entspricht, könnte zukünftig die sogenannte Cerenkov-Bildgebung in Kombination mit PET zum Einsatz kommen.<sup>56</sup> Weitere Studien zur Prüfung der klinischen Zuverlässigkeit sind jedoch noch erforderlich.

## 2.2 In-vitro-Labordiagnostik

Die Individualisierte Medizin ist einerseits untrennbar verknüpft mit der systematischen Untersuchung der Gesamtheit des Erbguts (Genom), der Proteine (Proteom) sowie des Stoffwechselspektrums (Metabolom) von Patientinnen und Patienten und andererseits mit raschen patientennahen Tests von metabolischen Markern und der Identifikation pathogener Keime. Dabei finden sich objektivierbare und messbare Biomarker, die geeignet sind, die Komplexität der individuellen Krankheitsausprägung und spezifischer Reaktionsmuster zu modellieren und somit diagnostisch beherrschbarer als in der traditionellen Datenauswertung zu machen. Die Nutzung dieser Biomarker basiert auf Fortschritten

in der molekulargenetischen und biomedizinischen Forschung; diese wäre jedoch ohne die Entwicklung entsprechender technischer Verfahren nicht möglich gewesen.

Die In-vitro-Labordiagnostik (IVD) hat durch Messungen physikalischer, (bio-)chemischer und genetischer Eigenschaften von menschlichem Untersuchungsmaterial eine an der Krankheitspathogenese orientierte systemische Sichtweise und liefert zur Bildgebung komplementäre Patienteninformationen für eine präzise und umfassende individualisierte Diagnostik. Sie dient der Beantwortung ärztlicher Fragen im Hinblick auf patientenspezifische Diagnostik, Therapieverlauf, Prognose und Prävention von Krankheiten. In über sechzig Prozent aller Fälle leistet die IVD wertvolle Beiträge zur Diagnosefindung und spielt nicht nur bei den Zivilisationskrankheiten wie Krebs, Arteriosklerose oder Diabetes mellitus, sondern auch bei Infektionskrankheiten eine zentrale Rolle.

### 2.2.1 Klassische In-vitro-Diagnostik und innovative Hochdurchsatzsequenzierung

Die Gewinnung molekularer Parameter erfolgt automatisiert und geschwindigkeitsoptimiert im Großlabor. Pro Gerät können hier einige Tausend Proben pro Tag verarbeitet werden. Die Untersuchung einer Probe dauert in der Regel zwar nur wenige Minuten, jedoch können mehrere Stunden oder sogar Tage vergehen, bis die behandelnde Ärztin beziehungsweise der behandelnde Arzt die Daten zur Verfügung gestellt bekommt – ein klinisch bedenklicher Umstand, da eine zeitnahe, therapeutisch gezielte Maßnahme notwendig ist.

Die Labordiagnostik hat schon immer die Therapie maßgeblich beeinflusst, von der Erfassung der Blutparameter vor einer OP bis hin zur Bestimmung von Ansprechwahrscheinlichkeiten und Verträglichkeiten bei der Auswahl einer Chemotherapie. Neben den klassischen Parametern werden heute zunehmend Biomarker genutzt, die durch genetische Analysen oder Analysen der Proteine und des Stoffwechsels der Patientin beziehungsweise des Patienten erfasst wurden.

Speziell die Genomik hat in den letzten 15 Jahren durch disruptive Innovationen ihren diagnostischen Stellenwert signifikant erhöht. Die Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) von Nukleinsäuren hat sich durch die Einführung neuer Technologien, insbesondere durch die Einbeziehung von Nanotechniken, rasant entwickelt. Dadurch wurden

54 | Vgl. Poellinger et al. 2011.

55 | Vgl. Stoffels et al. 2015.

56 | Vgl. Yamamoto et al. 2014.



Geschwindigkeit und Sequenzierkapazität der automatisierten Geräte erheblich gesteigert, was insgesamt eine Kostenreduktion um den Faktor 100.000 pro sequenzierte Base ermöglichte.<sup>57</sup> Damit eröffnet die Methode ein breites Spektrum an Anwendungsgebieten in der klinischen Diagnostik.<sup>58</sup>

Genetisch klassifizierbare Pathologien lassen sich in der Regel stratifizieren. Mithilfe sogenannter Multi-Gen-Panels wird eine zeitsparende und praktikable Sequenzanalyse einer ganzen Reihe von relevanten Genen ermöglicht. Den klassischen Gen-Panels wird auf dieser Basis neue Aufmerksamkeit zuteil, insbesondere durch die Konsolidierung des Gerätemarkts, wodurch die Vielfalt zugunsten einer Standardisierung reduziert wird.

Zur Implementierung einer umfassenderen Diagnostik auf der Grundlage sehr großer Datenmengen, die Hochdurchsatzsequenzierungen potenziell generieren können, besteht noch großer Forschungsbedarf, um die bioinformatischen Verarbeitungsmethoden zu verbessern und im klinischen Bereich praktikabel einsetzen zu können.

### 2.2.2 Point-of-Care-Diagnostik

Eine effiziente Labordiagnostik wird durch die Zentralisierung der Laborleistungen in überregional agierenden Laborpraxen und in großen Krankenhauslaboratorien ermöglicht. Diametral zu einer Zentralisierungs- und Effektivitätssteigerung in den Großlabors gibt es den Trend zur dezentralen Labordiagnostik (Point-of-Care-Testing, POCT) direkt am Krankenbett, im Operationssaal, in der Ambulanz oder am Unfallort. Die konzeptionelle Besonderheit besteht im Wegfall des Probenverkehrs zum Labor und der Probenvorbereitung sowie in der sofortigen Verfügbarkeit des Resultats unmittelbar bei der Patientin beziehungsweise dem Patienten.<sup>59</sup> Hieraus ergibt sich ein Zeitvorteil mit der Möglichkeit, aus dem Laborwert kurzfristig Entscheidungen über weitere diagnostische und therapeutische Schritte abzuleiten. Auch eine rasche Risiko-Stratifizierung der vorliegenden Erkrankung ist möglich. Die patientennahe Labordiagnostik ist ein gutes Beispiel für individualisierte Medizin mit einem hohen Innovationspotenzial,<sup>60</sup> da sie oft auch zu Überwachungszwecken von der Patientin beziehungsweise dem Patienten individuell angewandt werden kann (siehe auch Kapitel 2.2.3). Bestes Beispiel hierfür ist die Blutgasanalyse, die bei beatmeten

Patientinnen und Patienten die zeitnahe Anpassung der Beatmungsparameter an die jeweilige Oxygenierungssituation ermöglicht.

POCT-Systeme nutzen häufig Biosensoren, die spezifische Informationen über Proteine oder DNA/RNA im Blut in Echtzeit durch die Analyse selektiver molekularer Wechselwirkungen liefern. Zum Einsatz kommen dabei meist miniaturisierte Analyssysteme, bei denen auf einer Oberfläche biologische Substanzen immobilisiert werden, die eine spezifische Interaktion mit den nachzuweisenden Analyten eingehen können.<sup>61</sup> Mit derartigen Geräten besteht die Möglichkeit, einzelne oder mehrere Parameter in unterschiedlichen Kombinationen, sequenziell oder parallel, quantitativ zu messen. Ein Beispiel hierfür sind Blutgasanalysen in Kombination mit Elektrolyten oder Herzmarkern. So werden verschiedene Krankheitszustände für unmittelbare individuelle Therapieentscheidungen anhand charakteristischer diagnostischer Parameter selektiv beschrieben und bestimmt.

Die Anwendung von POCT ist heute hauptsächlich in Krankenhäusern, in Praxen niedergelassener Ärztinnen und Ärzte sowie bei der Patientenselbstkontrolle von Blutzucker und Blutgerinnung etabliert. Darüber hinaus werden weitere Anwendungsbereiche diskutiert, zum Teil auch schon realisiert.<sup>62</sup>

Dazu gehören

- der mobile Notarzteinsatz,
- Anwendungen in der Sportmedizin und im Leistungssport,
- der Einsatz bei Seuchen und Katastrophen,
- der militärische Einsatz und
- Anwendungen in der ambulanten Pflege und häuslichen Überwachung (Ambient Assisted Living).

Mit der technischen Entwicklung von POCT-Nachweisverfahren im Bereich der Nanotechnologie, Miniaturisierung und Parallelisierung können auch komplexere analytische Analysen standardisiert und als POCT angeboten werden. Insbesondere werden für die mikrobiologischen und molekularbiologischen, also häufig sehr zeitaufwendigen Labormethoden POCT-Verfahren aufgrund ihrer Vorteile einen deutlichen Marktanteil erreichen. Solche Veränderungen werden die bestehenden Fachlaboratorien in organisatorischer und personeller Hinsicht beeinflussen und prägen.

57 | Vgl. Van Dijk et al. 2014.

58 | Vgl. Reuter et al. 2015.

59 | Vgl. Luppa/Junker 2017.

60 | Vgl. Luppa et al. 2016.

61 | Vgl. Justino et al. 2016.

62 | Vgl. Luppa/Junker 2017.

Ein Zukunftsfeld für POCT ist weiterhin die Companion Diagnostic.<sup>63</sup> Dabei handelt es sich um eine biomarkerbasierte therapiebegleitende Diagnostik, die sich auf die Wirksamkeit, Sicherheit oder Metabolisierung des Arzneimittels bezieht. Dazu werden im Patientengenom kritische Loci für das jeweilige Therapeutikum identifiziert. Um individuell gezielt therapieren zu können, wird die Wirksamkeit eines Medikaments vor Beginn der Therapie an der Patientin beziehungsweise dem Patienten anhand eines Companion-Diagnostics-Tests ermittelt. Erste klinische Beispiele sind der HER2/neu-Test für das Medikament Herceptin zur Behandlung von Brustkrebs oder die Bestimmung des BRAF/V600E-Genotyps nach Hautkrebsdiagnose.

Allgemein sind Risiken bei der Anwendung von POCT zum einen in einer unkritischen Parameterauswahl durch die behandelnde Ärztin beziehungsweise den behandelnden Arzt und zum anderen in einem unerkannten Auftreten von (prä-)analytischen Fehlern zu erwarten. Den bekannten Problemen mit einer unzulänglichen Qualitätskontrolle der POCT-Analytik ist am besten mit einem international anerkannten Risikomanagement zu begegnen.<sup>64</sup>

### 2.2.3 Self-Testing

POCT ist auch als Selbstkontrolle direkt bei der Patientin beziehungsweise dem Patienten etabliert (Self-Testing). Exemplarisch seien hier die Glukosebestimmung bei Diabetes oder der Gerinnungstest bei Patientinnen und Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten genannt. Das POCT-gestützte Self-Testing trägt für die Patientinnen und Patienten offensichtlich zu einer individualisierten Versorgung bei. Hier hat POCT bereits zu einem völlig neuen Selbstverständnis bei aufgeklärten Patientinnen und Patienten mit entsprechender Therapietreue (Compliance) geführt und nachweisbare positive Effekte für den individuellen Krankheitsverlauf gezeigt.

Die erwähnten traditionellen Verfahren des Self-Testing genügen dem Anspruch an Individualisierte Medizin weniger durch patientenspezifische Diagnosen als vielmehr durch individuelle Verlaufskontrollen. Entsprechende Apps dienen in der Regel allerdings als reine Dokumentation mit Erinnerungsfunktion, nicht jedoch zur intelligenten Messfehlererkennung oder Detektion präanalytisch fehlerhafter Probenmaterialien. Diesem Anspruch genügen eher die Disease-Management-Systeme, die von einigen Kostenträgern angeboten werden. Solche Systeme haben speziell bei der Einstellung von Diabetikerinnen und Diabetikern

Erfolge erzielt; eine flächendeckende Akzeptanz und Anwendung ist jedoch noch nicht abzusehen.

Anders verhält es sich mit Diagnoseverfahren, die unter anderem unter dem Begriff „Direct-to-Customer-Tests“ firmieren. Mit dem Argument der mündigen Patientin beziehungsweise des mündigen Patienten werden hier Parameter bestimmt und unter Umgehung der ärztlichen Information direkt der Patientin beziehungsweise dem Patienten zur Verfügung gestellt. Das Spektrum reicht von Blutgasparametern über klinische Immunologie (Troponin, C-reaktives Protein etc.) bis hin zu Genanalysen, sowohl von gesundem Gewebe als auch von Pathogenen (HIV etc.). Patientinnen und Patienten werden selbst in die Lage versetzt, eigenständig individuelle Risikoprofile zu erstellen, Prognosen abzuleiten oder auch Therapieempfehlungen zu empfangen. Das klassische Arzt-Patient-Verhältnis wird so aufgekündigt – mit zweifelhaften Auswirkungen für die Patientin beziehungsweise den Patienten.

Dabei birgt das Self-Testing als Therapie-Monitoring einen großen medizinischen Nutzen zu geringen Kosten, sowohl für präventionsmedizinische Konzepte als auch in der Companion Diagnostic. Self-Testing kommt dem Streben der Patientinnen und Patienten nach Autonomie entgegen. Entscheidend ist, dass nur in den seltensten Fällen ein einzelner Parameter (Biomarker) zu einer klaren klinischen Beurteilung führt; dies aber geschieht systematisch beim Self-Testing. Insofern ist diese Methode nur dann medizinisch vertretbar, wenn der inhaltliche Kontext der informierten Patientin beziehungsweise dem informierten Patienten gegeben ist. Dies geschieht im einfachsten Fall durch die behandelnde Ärztin beziehungsweise den behandelnden Arzt, denkbar sind aber (siehe Kapitel 4) auch Knowledge-Management-Systeme, die ärztliche Erfahrung und ärztliches Fachwissen ergänzen.

## 2.3 Integrierte Diagnostik

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die moderne Bildgebung und die In-vitro-Diagnostik die Grundlage für eine erkrankungs- und patientenspezifische Diagnostik und damit eine immer stärker Individualisierte Medizin bilden. Bei der Erkennung und Untersuchung klinisch relevanter Biomarker beginnen diese beiden diagnostischen Disziplinen zunehmend zu einer integrierten Diagnostik zu verschmelzen.

63 | Vgl. Trusheim/Berndt 2015.

64 | Vgl. CLSI 2011.



In einer Veröffentlichung der Europäischen Gesellschaft für Radiologie werden unter dem Begriff „Radiogenomik“ verschiedene Studien aus der Onkologie dargestellt, in denen mithilfe spezifischer statistischer Methoden Biomarker aus Bildgebung und molekulargenetischen Omics-Analysen miteinander korreliert wurden.<sup>65</sup>

Beispielsweise war es möglich, anhand von CT-Bilddaten 78 Prozent des Genexpressionsmusters in Lebertumoren vorherzusagen. Ähnliche Korrelationen waren bei der Auswertung von MRT-Bilddaten und Mustern der Genexpression sowie Proteinbildung

in Hirntumoren und Brusttumoren möglich. Dabei wurden zusätzlich Daten wie Größe und Form, aber auch quantitative Messwerte verwendet.

Mit bestimmten Bildgebungstechniken lassen sich also heute Biomarker bestimmen, welche die In-vivo-Identifizierung einzigartiger Subtypen eines Tumors erlauben. Die Weiterentwicklung dieser integrierten Diagnostik wird in Zukunft das Rückgrat des individualisierten Patientenmanagements bilden, insbesondere für die Stratifizierung von Patientinnen und Patienten bezüglich spezifischer Therapiekonzepte.

65 | Vgl. ESR 2015.

### 3 Medizintechnische Wegbereiter für eine individualisierte Therapie

Medizintechnikbasierte individualisierte Therapien stehen paradigmatisch für die Möglichkeiten der heutigen Medizin, die Ergebnisse einer erweiterten multiparametrischen Diagnostik unmittelbar in therapeutisches Handeln einfließen zu lassen. Das Spektrum reicht von präzisen chirurgischen Interventionen und moderner Strahlentherapie über maßgeschneiderte Implantate bis hin zu individualisierten Ansätzen regenerativer Medizin unter Verwendung körpereigener Zellen und Gewebe. Die im Folgenden dargestellten Technologien ermöglichen in den verschiedenen Dimensionen der Individualisierung für jede einzelne Patientin beziehungsweise jeden einzelnen Patienten ein gezielteres und damit verbessertes Therapieergebnis mit verringerten Nebenwirkungen, was sich langfristig positiv auf die gesamte Lebensqualität auswirken wird. Durch die Verknüpfung der anatomischen, der physiologischen und der molekularen Dimension kommen immer mehr multimodale Therapieformen zum Einsatz, die über bisherige Konzepte hinausreichen. Dabei ist die Realisierung dieser Therapiekonzepte untrennbar mit der Weiterentwicklung einer intelligenten Verarbeitung und Nutzung digitaler Patientendaten, beispielsweise als individuelle Patientenmodelle, verknüpft.

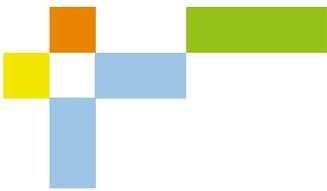
#### 3.1 Operative und interventionelle Systeme und Verfahren

Die demografische Entwicklung führt aufgrund der steigenden Zahl an älteren, multimorbiden Patientinnen und Patienten zu einem erhöhten Bedarf an möglichst schonend und präzise durchgeführten Eingriffen. Minimalinvasive operative und interventionelle Systeme und Verfahren erhöhen die Präzision des Eingriffs und reduzieren das Trauma auf dem Zugangsweg. Dahinter steht die Motivation, die Behandlungs- und Lebensqualität zu verbessern, Komplikationen zu reduzieren und eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer zu erzielen. Die Verbesserung der Präzision des Eingriffes auf Basis innovativer medizintechnischer Produkte und Verfahren ist ein unverzichtbarer Bestandteil des Konzepts der Individualisierten Medizin.

Eingriffe werden **unter direkter (Echtzeit-)Bildgebungskontrolle** durchgeführt. Diese Form der „Bildsteuerung“ bezieht sich auf den Einsatz sowohl externer Bildgebungssysteme als auch optischer Bildgebung in situ per Laparoskop oder Operationsmikroskop. Die Verknüpfung der Bildgebung mit computergestützten Navigationssystemen zur Instrumentenführung erlaubt eine individuelle anatomisch-physiologische Präzisierung des Eingriffes, da eine unmittelbare Orientierung an der bildgebend erfassten pathomorphologischen Situation möglich wird. Dies betrifft die bildgeführten radiologischen und kardiologischen Interventionen ebenso wie die chirurgisch-laparoskopischen Eingriffe und die Strahlentherapie.

**Präoperativ erhobene Bilddatensätze** werden während des Eingriffs in geeigneter Weise präsentiert oder mit der intraoperativen Bildgebung verknüpft. Diese Bilddaten können auch zur Erstellung individueller Patientenmodelle verwendet werden, wobei das ideale Modell durch Zusammenführung aller Patientendaten gewonnen wird. Das betrifft multimodale Bilddaten und physiologische Daten sowie molekularbiologische und genetische Analysen. Individuelle Patientenmodelle ermöglichen ein zielgerichtetes Training von bildgeführten Eingriffen in virtueller Form anhand der individuellen Pathomorphologie und damit eine Präzisierung der Therapieplanung. Prognosen zum Therapieerfolg sowie zum weiteren Krankheits- und Heilungsverlauf werden damit ebenfalls möglich.

Weiterhin ist die **minimalinvasive Chirurgie** ein integraler Bestandteil präziser, individualisierter Therapiemaßnahmen, hat sich in den letzten Jahren jedoch nur für wenige Indikationen als Standard durchgesetzt.<sup>66</sup> Trotz der Weiterentwicklung der notwendigen Gerätesysteme bestehen noch Einschränkungen für eine umfassendere klinische Anwendung des Verfahrens. Viele Handlungsschritte können bisher nur mit unverhältnismäßig hohem Aufwand in der Instrumentenführung durchgeführt werden, was die Operationszeit und damit die Belastung für die Patientin beziehungsweise den Patienten deutlich erhöht. Insbesondere in der Tumorchirurgie ist die Festlegung einer adäquaten Radikalität noch nicht immer zuverlässig genug möglich. Sobald die Grenzen einer Tumorfunktion genau definiert oder Zahl und Lage tumorbehafteter Lymphknoten verlässlicher detektiert werden können, ist der Einsatz einer chirurgischen Differenzialtherapie viel gezielter möglich. Ein Ansatzpunkt ist die Verbesserung der präoperativen Bildgebung und deren intraoperativer Präsentation. Ein zweiter Ansatz ist die Entwicklung geeigneter Verfahren zur intraoperativen Gewebsdifferenzierung unter Einsatz optischer Verfahren wie der



optischen Kohärenztomografie, der konfokalen Lasermikroskopie und der intraoperativen Fluoreszenz-Bildgebung.<sup>67</sup>

Bildgestützte minimalinvasive Interventionen sind nicht möglich ohne die **Informationstechnik**. Hohe Rechenleistungen und Speicherkapazitäten sind die Voraussetzungen für eine Präsentation der Bilddaten sowie für schnelle Bilddatenverarbeitung und digitale Echtzeit-Vernetzung von Bildgebungs- und Navigationssystemen. Die konsequente Nutzung von „intelligenten“ kognitiven Systemen bietet hier ein großes Optimierungspotenzial. Bei der Durchführung der Interventionen werden künftig zunehmend mechatronische Assistenzsysteme zum Einsatz kommen, die eine feingranulare Modellierung im Sinne einer individuellen Ausrichtung des Prozessablaufes ermöglichen.<sup>68</sup> Die Auswertung von Behandlungsdatensätzen unter Einsatz intelligenter Algorithmen wird eine erfahrungsbasierte Entscheidungsfindung erlauben.

### 3.1.1 Bildgestützte Intervention

In den folgenden klinischen Anwendungsfeldern werden medizinische Interventionen unterschiedlicher Invasivität dargestellt, welche durch die Unterstützung der modernen Bildgebung präziser und schonender auf jede Patientin beziehungsweise jeden Patienten abgestimmt werden können und so ein individuell verbessertes Behandlungsergebnis ermöglichen.

**Neurochirurgische Eingriffe** erfordern aufgrund der engen Verzahnung von erkranktem und funktionsfähigem Gehirn höchste Präzision und werden mikrochirurgisch unter dem Mikroskop durchgeführt. Ziel der operativen Therapie eines Tumors des Zentralnervensystems ist die möglichst vollständige Entfernung des erkrankten Gewebes unter Erhalt sämtlicher Funktionen und Fähigkeiten der Patientin beziehungsweise des Patienten. Jedes Gehirn hat eine ausgesprochene Plastizität und Variabilität seiner Funktionszentren und deren Verbindungen; Tumoren verlagern und infiltrieren diese Strukturen.<sup>69</sup> Um eine Balance zwischen Radikalität und Funktionalität für jedes Individuum zu finden, war die Therapieplanung in der Neurochirurgie schon immer individualisiert, kann aber durch den Einsatz bild- und computergestützter Methoden immer weiter präzisiert und verbessert werden.

Mithilfe präoperativer diagnostischer Bildgebung wird die Erkrankung des Gehirns oder des Rückenmarks unter Berücksichtigung der spezifischen Gegebenheiten der einzelnen Patientin beziehungsweise des einzelnen Patienten erfasst und modelliert. Diese Modelle erlauben eine Operationsplanung in virtueller Form am Computer, zunehmend aber auch schon real anhand additiv gefertigter Modelle aus dem 3D-Drucker. Mithilfe computergestützter Navigationssysteme werden diese Informationen während der neurochirurgischen Operation zur Orientierung genutzt.<sup>70</sup> Um die Präzision dieser Systeme zu erhalten, müssen Veränderungen durch intraoperative Bildgebung (MRT, CT, US) kompensiert werden.<sup>71</sup> Durch diese Kombination aus präoperativer individualisierter Kartierung sowie bildgestützter intraoperativer Navigation und Anpassung konnte eine Steigerung der Resektionsrate hirneigener Tumoren bei gleichzeitiger funktioneller Konservierung erreicht werden.

Mittlerweile sind Navigationssysteme fast als Standard einzustufen, während die intraoperative Bildgebung nur in geringem Ausmaß Eingang in die Therapie gefunden hat. Dabei ist die intraoperative MRT die aussagekräftigste, aber auch gleichzeitig die aufwendigste Methode. Zwar findet sie in einigen Zentren bereits Anwendung, wird sich jedoch wahrscheinlich nicht flächendeckend unterhalten lassen. Dennoch bietet sie eine hervorragende Basis, um die zukünftigen Herausforderungen in der intraoperativen Entscheidungsfindung zu erforschen und zu erproben, insbesondere in Bezug auf die Kostenreduktion in der individuellen Patientenversorgung.

Technisch sind mit der Integration von intraoperativer Bildgebung, besonders beim Einsatz von Großgeräten, sowohl organisatorische als auch architektonische Herausforderungen verbunden. Entwicklungen, welche die räumliche Einschränkung eines geschlossenen Systems aufheben würden und trotzdem hohe Feldstärken zur präzisen Diagnostik vorhielten, sogenannte Tabletop-MRTs, würden hier einen großen Fortschritt ermöglichen.<sup>72</sup> In biologischer Hinsicht stellt sich die Herausforderung, Tumoren histologisch sowie molekulargenetisch genauer zu charakterisieren, sodass weitere diagnostische Methoden mit einer höheren Auflösung notwendig werden. Zukunftspotenzial bietet die Kombination neuer optischer Bildgebungsverfahren (OCT, fluoreszenzgestützte Navigation, Nanopartikel)

67 | Vgl. Feußner et al. 2014.

68 | Vgl. Feußner/Wilhelm 2016.

69 | Vgl. Nabavi et al. 2001.

70 | Vgl. Javadi et al. 2016.

71 | Vgl. Coburger et al. 2016.

72 | Vgl. Jolesz 2014.

und Therapieansätze (photodynamische Therapie) mit dem Operationsmikroskop.<sup>73</sup>

Viele **kardiovaskuläre Eingriffe** werden heute minimalinvasiv und bildgestützt durchgeführt. Ein Optimierungsansatz in der Bildsteuerung besteht in der Kombination der Bildinformation verschiedener Modalitäten mit einem Navigationssystem. So kann die Kombination von CT-Angiografie mit Ultraschall und elektromagnetischer Navigation für komplexe Gefäßeingriffe eingesetzt werden.<sup>74</sup> Die minimalinvasive kathetergestützte Implantation entfaltbarer, stentbasierter Herzklappen erfolgt beispielsweise bildgeführt mit einer Kombination aus C-Bogen-Röntgen, Angiografie und Echokardiografie.<sup>75</sup> Im Bereich der neurovaskulären Gefäßinterventionen haben Katheter mit einem entfaltbaren Korb an der Spitze, sogenannte Clot Retriever, die Therapie des ischämischen Schlaganfalls revolutioniert, indem sie die Entfernung von Gerinnseln in sehr kleinen Hirngefäßen ermöglichen.<sup>76</sup>

Einen Schwerpunkt onkologisch-interventioneller Eingriffe bilden vaskuläre therapeutische Verfahren. Bei der selektiven interventionellen Radiotherapie werden bildgestützt radioaktive Partikel direkt in das lokalisierte Tumorgewebe appliziert, um beispielsweise die Zellen eines Lebertumors zu zerstören. Die transarterielle Chemoembolisation basiert auf dem gleichen Prinzip, wobei die Zerstörung der Zellen durch das selektiv applizierte Chemotherapeutikum erfolgt. Demgegenüber stehen Verfahren, bei denen CT-, MRT- oder Ultraschall-gesteuert Sonden durch die Haut und das Organewebe hindurch in einem Tumor platziert werden, sogenannte lokal-ablativ perkutane Verfahren. Etablierte Wirkmechanismen stellen die Radiofrequenzablation oder die Mikrowellenablation dar. Hier werden Tumorzellen durch gezielte Hitzeeinwirkung zerstört. Analog ist dies auch durch die elektrische Beeinflussung der Durchlässigkeit der Zellmembranen möglich; die sogenannte irreversible Elektroporation wird jedoch noch erforscht.<sup>77</sup>

Neben den genannten Eingriffen kommt der bildgestützten Biopsie von Prostatakarzinomen eine immer bedeutendere Rolle zu. Wird bei einer Prostatauntersuchung ein erhöhter PSA-Wert (prostata-spezifisches Antigen) oder ein suspekter Tastbefund festgestellt, erfolgt eine histologische Sicherung in der Regel mittels einer Prostatabiopsie. Da der bisher verwendete Ultraschall eine geringe Sensitivität für die Erfassung von

tumorsuspekten Läsionen der Prostata aufweist, werden diese häufig nicht erkannt. Die multiparametrische MRT hingegen kann heute tumorsuspekte Läsionen in der Prostata mit einer deutlich höheren Sensitivität und Spezifität nachweisen.<sup>78</sup> Computergestützte Fusionssysteme erlauben es nun, die im MRT abgebildete Prostata und tumorsuspekte Areale mit der im Ultraschall dargestellten Prostata zu fusionieren, sodass diese Areale viel gezielter biopsiert werden können.<sup>79</sup> So lassen sich eine höhere Detektionsrate von aggressiven Tumoren und eine bessere Einschätzung der Tumoraggressivität erzielen, was wiederum eine bessere Stratifizierung der Therapie bezogen auf das individuelle Risikoprofil des Patienten ermöglicht. Bei Verdacht auf Metastasen eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms oder bei Verdacht auf Rezidiv bietet die PET-Bildgebung eine sensitive Diagnostik von Prostatakarzinom-Gewebe.

### 3.1.2 Teilautonome und robotische Systeme

Als teilautonome und robotische Systeme werden programmierbare mechatronische Systeme bezeichnet, die dem Operateur oder der Operateurin während einer Intervention einzelne, klar definierte Handlungsschritte abnehmen.<sup>80</sup> Darüber hinaus sind in der Bildgebung robotisch aufgehängte 3D-CT-fähige C-Bögen in der Angiografie eingeführt, wobei die Kombination mit robotischen Assistenzsystemen zur Instrumentenführung momentan noch Gegenstand intensiver Forschungen ist.<sup>81</sup> Das Potenzial der Robotik für eine individualisierte Therapie besteht in einer erhöhten Präzision prozeduraler Schritte mit der Möglichkeit zur Skalierung von Handbewegungen, einer verkürzten Prozedurzeit und einer Reduktion der Strahlenbelastung für das Operationspersonal, da Eingriffe im Remote-Control-Modus durchführbar sind.

Bereits etablierte Anwendungen sind die Implantation von Gelenkprothesen im Bereich von Knie, Hüfte und Schulter und von Schrauben in der Wirbelsäule. Der Grad der Autonomie ist je nach System unterschiedlich, von der Vorgabe einer virtuellen geometrischen Begrenzung bis hin zur komplett automatischen Ausfräsung der Implantatkavität. Durch den Einsatz robotischer Verfahren werden vermehrt Knie-Endoplastiken auch bei einem vergleichsweise jüngeren Patientenkollektiv durchgeführt.<sup>82</sup> Erforscht wird weiterhin ein robotergeführtes Lasersystem zum Knochenschneiden in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.<sup>83</sup> Eine weitere Kombination von Robotik und intraoperativer Bildgebung

73 | Vgl. Stummer et al. 2006.

74 | Vgl. Penzkofer et al. 2014.

75 | Vgl. Karar et al. 2011.

76 | Vgl. Dorn et al. 2015.

77 | Vgl. Martin et al. 2015.

78 | Vgl. Siddiqui et al. 2015.

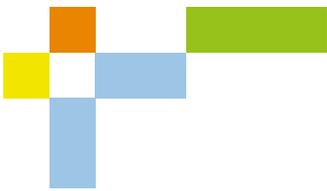
79 | Vgl. Baco et al. 2015.

80 | Vgl. Hoeckelmann et al. 2015.

81 | Vgl. Penzkofer et al. 2010.

82 | Vgl. Netravali et al. 2013.

83 | Vgl. Deibel et al. 2015.



ist die Kombination von Gamma-Kamera und Ultraschall-Sonde zur gezielten Biopsie.<sup>84</sup> In der Laparoskopie werden bereits robotische Systeme zur Nachführung des Endoskops eingesetzt.

Ein wichtiges Thema in der Neuromedizin ist die robotische Assistenz zur Rehabilitation der Neuromotorik nach Schlaganfall, indem individuell angepasste physiotherapeutische Übungen ermöglicht werden oder durch Exoskelette die Gehfähigkeit wiederhergestellt wird.<sup>85</sup>

Vor dem Hintergrund der Individualisierung liegen die Vorteile der roboterassistierten Interventionen in der höheren Präzision der Durchführung, einer besseren Planbarkeit durch präoperative Planung und dadurch einem individueller auf die Patientin beziehungsweise den Patienten abgestimmten Behandlungsablauf. Dennoch ist die Akzeptanz bei Ärztinnen und Ärzten wie Patientinnen und Patienten noch relativ gering, sodass die Systeme bisher noch keine breite klinische Anwendung finden. Um robotische Systeme zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung umfänglicher nutzen zu können, gilt es, folgende Herausforderungen zu adressieren:

- Verbesserung der Robustheit und Handhabbarkeit der Systeme, um die Ergebnisqualität der Behandlung zu optimieren und den Trainingsaufwand auf ein adäquates Maß zu reduzieren,
- Neudefinition der Arbeitsteilung im OP, um das System als unterstützendes Instrument effizient nutzen zu können, und
- Weiterentwicklung der nahtlosen IT-basierten Integration von Bildgebungs- und Robotiksystemen verschiedener Hersteller, zum Beispiel durch die Etablierung internationaler Standards zum Datenaustausch über die akademische Forschung hinaus.

### 3.1.3 Strahlentherapie

Die Individualisierung der Strahlentherapie hat die Heilungschancen von Tumorerkrankungen bereits deutlich verbessert und Nebenwirkungen verringert;<sup>86</sup> die Einführung der intensitätsmodulierten Radiotherapie hat hieran einen entscheidenden Anteil. Es wird nicht nur eine Feldbegrenzung, sondern auch eine Modulation der Strahlendosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes vorgenommen. Dies geschieht im Sinne einer individualisierten Anpassung an Tumormorphologie und -stadium, mit dem Ziel einer Dosissteigerung im Tumor und einer verbesserten Schonung der Risikoorgane.<sup>87</sup> Im Rahmen der bildgestützten Strahlentherapie

wird die Übereinstimmung zwischen individueller Patientenlagerung und Bestrahlungsplan mittels CT-Bildgebung überprüft. Damit kann auf Lagerungsänderungen der Patientinnen und Patienten, Gewichtsveränderungen, Flüssigkeitseinlagerungen sowie unterschiedliche Füllungen von benachbarten Hohlorganen und Tumorschrumpfungen eingegangen werden. Bei Zielen der Bestrahlung, die sich etwa infolge der Atmung bewegen, ist eine Integration von Bildgebungssystem und Bestrahlungseinheit obligat und führt zu einer Optimierung für jede einzelne Patientin und jeden einzelnen Patienten. Diese Anpassung ist als adaptive Bestrahlung während der Therapie mehrmals durchführbar.<sup>88</sup>

Eine weitere technische Errungenschaft mit Perspektiven der Erweiterung stellt die Stereotaxie dar, mit der kleinvolumige Tumoren hochpräzise mit einer zum Teil sehr hohen einmaligen Dosis (Radiochirurgie) bestrahlt werden können. Das betrifft insbesondere kleine Hirntumoren und Metastasen sowie kleine Lungentumoren,<sup>89</sup> doch auch in anderen Körperregionen kann diese Technik angewandt werden und in speziellen Fällen sogar eine Operation ersetzen. Darüber hinaus wird die Partikeltherapie, bei der Ionen in einer bestimmten Gewebetiefe abgebremst werden und damit sehr lokal einen Großteil ihrer Energie abgeben, intensiv erforscht. Das Gewebe um den Tumor herum wird dadurch maximal geschont. Ein Anwendungsbeispiel sind Kohlenstoff-Ionen zur Behandlung von Schädelbasistumoren. Diese Therapieform ist in Deutschland bisher nur an wenigen Zentren verfügbar und wird dort aktuell bezüglich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit in Studien für die breite klinische Anwendung evaluiert. Zukünftige zu evaluierende Therapieansätze in der Strahlentherapie beziehen auch molekulargenetische Analysen des Tumorgewebes mit ein, um das individuelle Ansprechen des Tumors zu modulieren und damit die Therapie noch individueller zu gestalten.<sup>90</sup> Bei all diesen Innovationen geht es immer darum, die Strahlendosis im Tumor zu erhöhen und das umgebende gesunde Gewebe dabei trotzdem maximal zu schonen. Nur so ist es möglich, den Tumor sicher und mit geringen Nebenwirkungen zu zerstören.

Dabei besteht auch in der Strahlentherapie die Herausforderung darin, jeder Patientin und jedem Patienten die modernste und effektivste Behandlungstechnologie zur Verfügung zu stellen, diese vorher jedoch einer adäquaten Nutzenbewertung zu unterziehen. Da sich die Technologien beständig weiterentwickeln, ist die Erhebung der geforderten Langzeiterfolgsdaten oftmals nicht möglich.

84 | Vgl. Esposito et al. 2015.

85 | Vgl. Fasoli et al. 2004.

86 | Vgl. Allison et al. 2014.

87 | Vgl. Nakamura et al. 2014.

88 | Vgl. Schaeue/McBride 2015.

89 | Vgl. Kollar/Rengan 2014.

90 | Vgl. Uhl et al. 2014.

## 3.2 Prothesen und Implantate

Die große Vielfalt an medizinischen Prothesen und Implantaten belegt den erfolgreichen Einsatz medizintechnischer therapeutischer Lösungen für die anatomische sowie physiologisch-funktionelle Unterstützung oder den Ersatz pathologisch veränderter Organe und Organsysteme. Neben der Miniaturisierung, Computerisierung und Biologisierung basieren auch in diesem hochtechnisierten medizinischen Feld viele Verbesserungsstrategien

auf dem Konzept der Individualisierung. Grundsätzlich unterscheidet man Prothesen bezüglich ihrer Lage: Exoprothesen wie zum Beispiel Hand-, Arm oder Beinprothesen liegen zum Teil oder vollständig außerhalb des Körpers, während Endoprothesen in den Körper implantiert und daher zumeist als Implantate bezeichnet werden (siehe Abbildung 3). In den folgenden Kapiteln werden die vier grundsätzlichen Implantattypen mit Beispielen dargestellt.

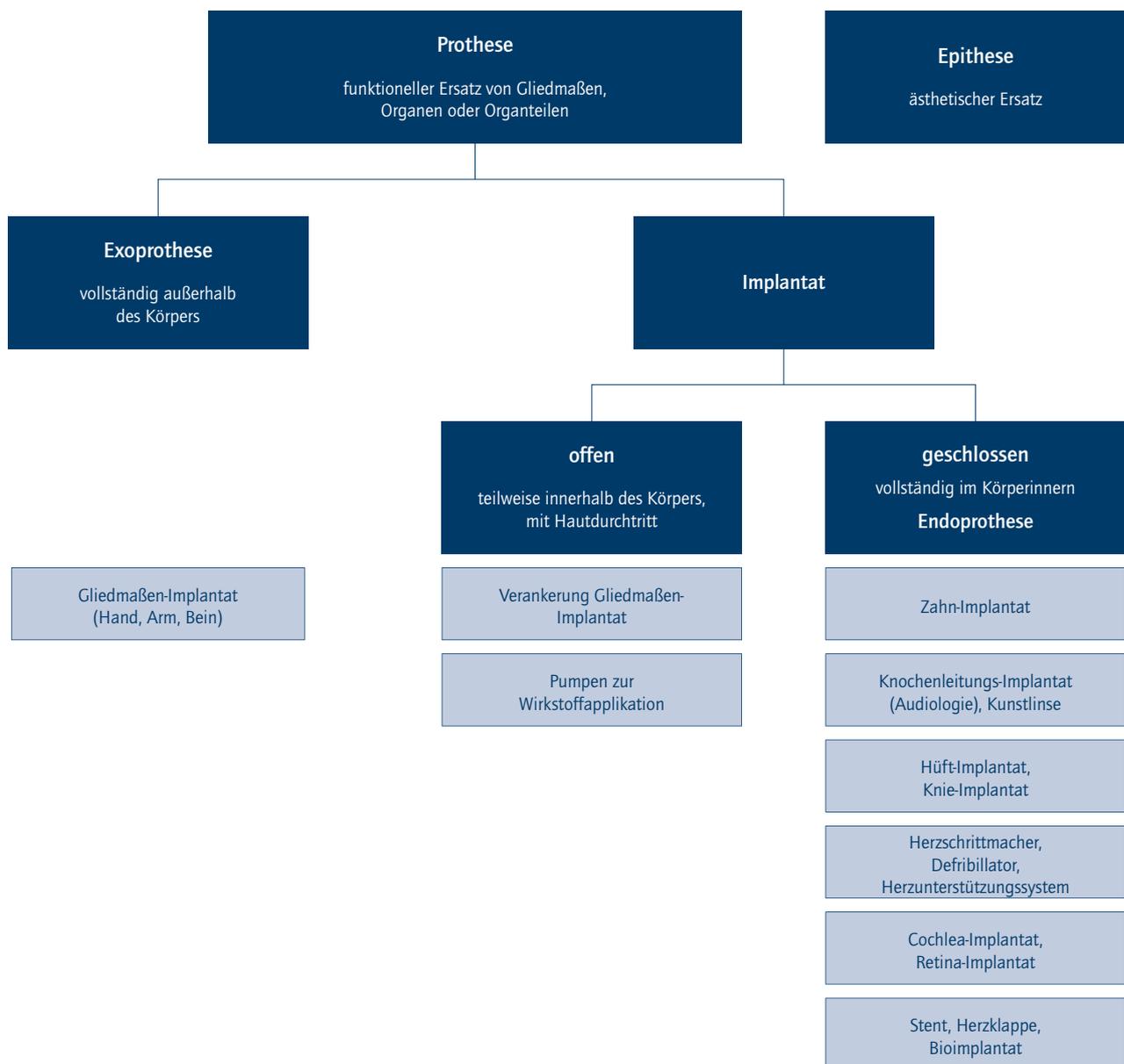
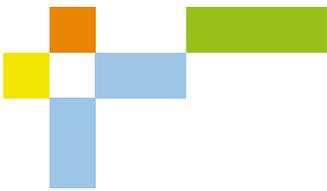


Abbildung 3: Systematik verschiedener Prothesen und Implantate (Quelle: eigene Darstellung)



### 3.2.1 Passive Implantate

Passive Implantate als Beispiel für die maßgeschneiderte Medizin auf Basis präziser anatomischer und funktioneller dreidimensionaler Bilddatensätze zeichnen sich im Rahmen der Individualisierung insbesondere durch ihre individuell an die Patientin beziehungsweise den Patienten angepasste und speziell angefertigte Form aus. Darüber hinaus ermöglichen innovative Werkstoffe sowie Mechanismen der Oberflächenfunktionalisierung eine immer spezifischere Anpassung des Implantats. Eine Interaktion mit der extrazellulären Matrix oder dem umliegenden Gewebe kann dabei durch eine strukturelle oder chemische Funktionalisierung erzielt werden. Schließlich ermöglicht die biochemische Funktionalisierung die Freisetzung pharmakologisch aktiver Substanzen, um Entzündungen zu verhindern und körpereigene regenerative Prozesse zu stimulieren.

**Kardiovaskuläre Stents** zur Eröffnung verengter Blutgefäße werden mit großer Häufigkeit zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen – einer der großen Volkskrankheiten – verwendet. Die anatomische Individualisierung der Stent-Therapie ist klinisch etabliert und wird durch die Auswahl der optimalen Stent-Größe und -Form im Sinne der stratifizierenden Medizin erreicht. Physiologisch kann eine individuelle Verbesserung mechanischer Stützfunktionen (Bare Metal Stents) in Kombination mit der lokalen Gabe wachstumshemmender Wirkstoffe (Drug Eluting Stents) erzielt werden. Die damit einhergehende Verminderung der Wiederverschlussrate ist für einzelne Patientengruppen belegt. Aktuell stehen die Verbesserung des Stent-Designs mit dem Ziel der Integration in die Gefäßwand und die Überdeckung mit einer patienteneigenen Endothelzellschicht im Vordergrund.<sup>91</sup> In Zusammenhang mit dieser Biofunktionalisierung werden vor allem resorbierbare Stents erforscht.<sup>92</sup>

Als idealer Gefäß-Stent wird ein temporäres Implantat angesehen, das zunächst die erforderliche Stützfunktion ausübt, den Wiederverschluss des Gefäßes mithilfe einer stimulusinduzierten lokalen Wirkstofffreisetzung verhindert und in einstellbaren Zeiträumen vom Körper biologisch abgebaut wird. Parallel sollen auch die körpereigenen Regenerationsprozesse aktiviert werden. Damit eröffnen sich Perspektiven einer individuell angepassten langfristigen Gefäßregeneration, auch im Kindes- und Jugendalter.<sup>93</sup>

Für die Behandlung **struktureller Herzerkrankungen wie Herzklappenfehler** wird derzeit eine Vielzahl neuer Implantate entwickelt, die operativ minimalinvasiv oder durch Katheter in den

Körper eingebracht werden können. Damit lassen sich für immer mehr Indikationen therapeutische Effekte erzielen, die sonst eine klassische Operation am offenen Herzen erfordert hätten. In diesem Zusammenhang sind beispielsweise die clipbasierte Therapie der Mitralklappen-Insuffizienz oder der stentbasierte mechanische Verschluss des linken Vorhofohres zur Prävention von Schlaganfällen bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern zu nennen. Eine weitere innovative Entwicklung stellt der minimalinvasive stentbasierte Herzklappenersatz dar. Aufgrund der Minimalinvasivität ist eine Behandlung von Hochrisikopatientinnen und -patienten möglich, die bisher nicht von einem Klappenersatz profitieren konnten.<sup>94</sup> Die Stratifizierung der Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung der hochkomplexen und individuell unterschiedlichen anatomischen Zielstruktur sowie des patientenspezifischen Risikoprofils ermöglicht zunehmend eine Senkung von Komplikationsraten. Eine weitere Optimierung der Klappensysteme ist jedoch erforderlich, um die Langzeitstabilität und Biokompatibilität zu erhöhen (siehe Kapitel 3.2.4). Zur funktionellen Rekonstruktion weiterer Herzstrukturen, wie beispielsweise der Mitralklappe, besteht darüber hinaus Entwicklungsbedarf für neue minimalinvasiv applizierbare Implantate mit gesteigerten klinischen Erfolgsraten. Damit könnte die Lebensqualität von Hochrisikopatientinnen und -patienten wesentlich gesteigert werden. Eine entsprechende Betrachtung im Rahmen des Health Technology Assessment ist hier angezeigt.<sup>95</sup> Insbesondere zur Gewährleistung einer präziseren Stratifizierung der Herz-Kreislauf-Patientinnen und -Patienten für eine individuelle Therapie müssen die entsprechenden biomarkerbasierten Differenzialindikationen durch prospektive Studien noch genauer ermittelt werden.<sup>96</sup>

**Dentale Implantate** gehören zu den am häufigsten verwendeten medizinischen Implantaten mit mehr als einer Million Anwendungen pro Jahr. Die wissenschaftlichen und medizinischen Entwicklungen der vergangenen Jahre ermöglichen es heute, den individuellen Zahnverlust von Patientinnen und Patienten präzise zu charakterisieren. Auf dieser Basis können maßgeschneiderte therapeutische Unikate gefertigt werden, die auf anatomischer wie auch auf funktioneller Ebene individualisiert sind.<sup>97</sup> Komplikationen wie der Implantatverlust zeigen den noch bestehenden Forschungsbedarf, insbesondere im Hinblick auf die Anpassung an die lokalen biologischen Verhältnisse.

Die Zukunft liegt dabei vor allem in der Weiterentwicklung von Strategien zur Individualisierung der dentalen Implantatversorgung. Hier ist die Stratifizierung in Patientenrisikogruppen

91 | Vgl. Weinandy et al. 2012.

92 | Vgl. Soares/Moore 2016.

93 | Vgl. Haude et al. 2016.

94 | Vgl. Piazza/Cribier 2012.

95 | Vgl. Turchetti et al. 2010.

96 | Vgl. Schmitz/Grabow 2015.

97 | Vgl. Mombelli et al. 2012; Stiesch/Eisenburger 2006.

richtungsweisend für spezifische Präventions- und Therapiekonzepte, zum Beispiel im Hinblick auf mikrobielle oder biomechanische Belastung. Hinzu kommt die Individualisierung des Konstruktionstyps mit Berücksichtigung von Implantat, Biometrie und Dimensionierung des eingesetzten Materials und der Oberflächenfunktionalisierung.<sup>98</sup> Weitere Ansätze betreffen die Vorbereitung des Knochenlagers durch Verwendung individualisierter Gewebeamplantate (Tissue Engineering) für eine optimierte Einheilung.<sup>99</sup> Eine konsequente Individualisierung der Prozessschritte wird zukünftig einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Langzeitprognose leisten können.

**Orthopädische Implantate** zum Hüftgelenkersatz ermöglichen seit vielen Jahren eine unmittelbare und vollständige Wiederherstellung von Schmerzfreiheit und Funktion für die Betroffenen bei einer vorher nicht therapierbaren Erkrankung. Der Erfolg wird durch 15-jährige Standzeiten der Implantate bei weit über 90 Prozent der Patientinnen und Patienten belegt.<sup>100</sup> Allerdings haben sich in den vergangenen Jahren die Erwartungen an diese Operationen deutlich erhöht – dahingehend, nach Gelenkersatz bis ins hohe Alter autonom bleiben und auch sportlichen Aktivitäten wieder nachgehen können. Die Patientinnen und Patienten, die einen Gelenkersatz benötigen, werden außerdem zunehmend jünger. Ferner tritt die Herausforderung, auch übergewichtigen Patientinnen und Patienten eine lang anhaltende Rekonstruktion der Gelenkfunktion zu ermöglichen, vermehrt auf.<sup>101</sup>

Nach der jahrzehntelangen Versorgung mit Standardimplantaten gewinnt jetzt die individualisierte Gelenk-Endoprothetik zunehmend an Bedeutung. Unter Verwendung einer individualisierten Diagnostik können aus einem umfangreichen Sortiment Implantatlösungen individuell zusammengestellt werden. Dazu zählen die innovative Kombination von Werkstoff, Größe und Form sowie Oberflächenfunktionalisierung. Die Möglichkeiten der anatomiegerechten und der Physiologie angepassten 3D-Rekonstruktionen des zu ersetzenden Gelenkes erlauben eine computerassistierte additive Fertigung von therapeutischen Unikaten. Diese Individualisierungsstrategie wird ergänzt durch eine geeignete Operationstechnik, um die vorhandenen anatomischen funktionellen und biologischen Gegebenheiten der einzelnen Patientin beziehungsweise des einzelnen Patienten berücksichtigen zu können.<sup>102</sup> Die Nutzung individueller Patientenmodelle für die Operationsplanung einschließlich der virtuellen Chirurgie zur präzisen Positionierung des Implantates ist dabei essenziell. Zukünftig wird der

Gelenkersatz Teil einer Gesamtstrategie sein, die eine Verbesserung des Langzeitergebnisses ermöglicht. Patientenindividuell hergestellte Säge- und Implantationsschablonen erlauben eine Abbildung der spezifischen anatomischen Situation, bedürfen jedoch aufgrund des hohen Materialaufkommens einer ökologisch vertretbaren Weiterentwicklung. Eine der großen ungelösten Fragen, auf welche die individualisierte Implantatmedizin noch Antworten finden muss, ist die nach der idealen funktionell-anatomischen Situation, die es herzustellen gilt. Dabei besteht die Herausforderung darin, dass der Ausgangszustand oft nicht der Idealzustand, sondern im Gegenteil der Zustand gewesen ist, der bei der Patientin beziehungsweise dem Patienten zu der Pathologie, zum Beispiel einem Gelenkverschleiß, geführt hat – eine reine Wiederherstellung würde dieselben Probleme rekonstruieren. Die Lösung wird in Zukunft in der Integration vieler Parameter liegen, die bisher noch unbeachtet geblieben sind. Dazu gehören die Berücksichtigung der Weichteilsituation der Patientin beziehungsweise des Patienten und die biomechanische Funktion in Planung und intraoperativer Ausführung.<sup>103</sup> In der Zusammenschau ergeben sich verbesserte Lösungen für drei wesentliche Herausforderungen der Endoprothetik:

- Wiederherstellung der patientenindividuellen Funktion durch weichteilschonenderes Operieren und Wiederherstellen der anatomischen Weichteilspannungen,<sup>104</sup>
- Vermeiden von Infekten durch neue Implantatmaterialien und -oberflächen sowie patientenindividuelle Risiko-Stratifizierung und
- die langfristige, lockerungsfreie Funktion in vivo bei minimalem Verschleiß an allen Grenzflächen und maximaler biologischer Integration.

Insgesamt werden Implantate sowie die kompletten Implantationsverfahren und Nachbetreuungen eine ganzheitliche, durchgängige und nachhaltigere Behandlung der Patientinnen und Patienten erlauben. Dies wird durch intelligente Implantate möglich sein, wobei durch die zunehmende IT-Vernetzung mit Alltagsgeräten bestimmte Ereignisse und Aktivitäten unmittelbar zurückgemeldet werden können. So kann eine individuelle Patientenbegleitung für die Patientin beziehungsweise den Patienten selbst und auch für die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt realisiert werden. Insbesondere in der orthopädischen Rehabilitation werden darüber hinaus der Einsatz und die Überwachung patientenindividuell abgestimmter Trainingsprogramme möglich sein.

98 | Vgl. Jörn et al. 2016; Winkel et al. 2015.

99 | Vgl. Steindorff et al. 2014.

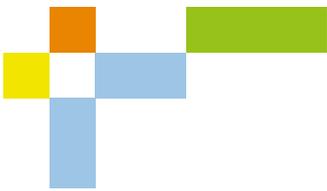
100 | Vgl. Learmonth et al. 2007.

101 | Vgl. Bergmann et al. 2016.

102 | Vgl. Schmidt-Bleek et al. 2015.

103 | Vgl. von Roth et al. 2014.

104 | Vgl. Hommel et al. 2016.



**Passive audiologische Implantate** werden vornehmlich für die Behandlung der Schallleitungs-schwerhörigkeit genutzt. Dabei bedingt die individuelle Patienten-anatomie im Rahmen der Stratifizierung die Auswahl von Prothesen für Gehörknöchelchen oder Koppelementen für implantierbare Hörgeräte mit adäquater Größe und Form aus einem vorgefertigten Sortiment. Forschung und Entwicklung fokussieren sich momentan auf die maßgeschneiderte Fertigung von Implantaten durch additive Fertigungsverfahren anhand eines 3D-Modells sowie auf die Weiterentwicklung biohybrider Implantate zur individuellen Wiederherstellung biologischer Strukturen.<sup>105</sup>

**Passive Implantate in der Augenheilkunde** berücksichtigen in hohem Maße die individuellen Gegebenheiten der einzelnen Patientin beziehungsweise des einzelnen Patienten. Auf dem Gebiet der funktionellen Individualisierung steht beispielhaft die Senkung des intraokularen Drucks beim sogenannten Grünen Star (Glaukom). Dabei kommen auch alloplastische Drainageimplantate zum Einsatz, die sich bisher noch nicht therapeutisch durchgesetzt haben. Durch den Einsatz mikromechanischer Ventile kann hier gegebenenfalls eine bessere Funktionalität erzielt werden.<sup>106</sup>

Ein weiteres Beispiel für funktionelle Individualisierung stellt die Therapie des Grauen Stars (Katarakt) durch Linsenimplantate dar. Dabei steht der individuelle Ausgleich des Sehfehlers unter Berücksichtigung der Hornhautverkrümmung im Fokus der Entwicklung. Weitere Individualisierungen betreffen die exakte Positionierung im Strahlengang und die Korrektur von Brechungsanomalien in höherer Ordnung. Ein weiteres Ziel stellt die Wiederherstellung der Akkommodation durch Verbindung mit dem Ziliarmuskel dar. Damit lassen sich die individuellen Anforderungen, zum Beispiel Einstellung auf Fern- oder Nahsehen, besser realisieren.<sup>107</sup>

### 3.2.2 Aktive Implantate

Im Gegensatz zu den passiven Implantaten sind aktive Implantate mit einer Energiequelle ausgestattet. Das Funktionsprinzip aktiver Implantate beruht in vielen Fällen auf einer funktionellen Elektrostimulation des zu unterstützenden oder zu ersetzenden Gewebes oder Organs. Insbesondere eine präzise und multimodale Funktionsdiagnostik ermöglicht es, Patientinnen und Patienten zur Unterstützung der bestmöglichen Implantatauswahl immer besser zu stratifizieren. Die Auswahl basiert auf den

individuellen Patientenbedürfnissen sowie der individuellen Programmierung diverser Parameter zu Therapie-zwecken und deren telemedizinischer Überwachung. Innovative Biosensorik ermöglicht es darüber hinaus, verschiedenste Biomarker zur Funktionsdiagnostik sowie zur postoperativen Vitalitätsbeurteilung von Gewebe zu messen und darauf abgestimmt individuelle Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

**Aktive kardiale Implantate** können als Prototypen einer funktionellen Individualisierung betrachtet werden. Das Portfolio implantierbarer kardialer Aggregate bei Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz erweitert sich kontinuierlich und begegnet so dem ständig steigenden Bedarf an therapeutischen Lösungen für ältere herzkranken Patientinnen und Patienten als Folge des demografischen Wandels.

Aktive kardiale Implantate zeichnen sich durch eine automatisierte therapeutische Aktion aus, stellen jedoch eine zunehmend bedeutsame Komponente in der Diagnostik von Herzerkrankungen dar.

So verhindern **Herzschrittmacher** das Auftreten einer klinisch bedeutsamen verlangsamten Herzaktivität, wobei für jede Patientin beziehungsweise jeden Patienten eigene Interventionsparameter zu definieren sind.<sup>108</sup> Die Schlüsseltechnologie der elektrodenlosen Kapselschrittmacher wird es in naher Zukunft ermöglichen, durch einen Katheter jede einzelne Herzkammer individualisiert nach patientenbezogenen Erfordernissen zu versorgen. Weiterhin hat sich der Einsatz **implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren** etabliert, welche als theranostische Implantate im nächsten Kapitel beschrieben werden.

Einen wesentlichen Beitrag zur Diagnostik leisten **implantierbare Ereignisrekorder**, die kontinuierlich physiologische Parameter messen, diese telemetrisch an mobile Analysegeräte übertragen und damit eine ortsungebundene individuelle Erfassung der Funktionsparameter erlauben.<sup>109</sup> Die Ereignisrekorder werden durch eine Spritze injiziert, wodurch die Belastung der einzelnen Patientin beziehungsweise des einzelnen Patienten erheblich reduziert sowie eine breite Anwendung und eine daraus abgeleitete individuelle Programmierung der Systeme ermöglicht wird. Perspektivisch können diese Implantate auch weitere medizinische Biomarker wie Aktivitätsprofile erfassen. Die weitere Entwicklung befasst sich mit der Beeinflussung zentraler und peripherer

105 | Vgl. Knox 2015.

106 | Vgl. SooHoo et al. 2014.

107 | Vgl. Kessel et al. 2016.

108 | Vgl. Heidbuchel/Hindricks 2015.

109 | Vgl. Sanna et al. 2014.

Nervensysteme zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Beispiele hierfür sind die Stimulation des Nervus vagus oder Druckrezeptoren im Bereich der Aufgabelung der Kopffarterien unter Verwendung von Neuroimplantaten.

**Herzunterstützungssysteme** haben mittlerweile einen festen Platz in der Behandlung der Herzinsuffizienz.<sup>110</sup> Durch Miniaturisierung und Digitalisierung konnte die Komplikationsrate deutlich gesenkt und der Einsatz wesentlich erweitert werden. Aktuelle Forschungsansätze im Zusammenhang mit der Individualisierung betreffen die Biofunktionalisierung der künstlichen Kontaktflächen und die Optimierung des Zusammenspiels von Pumpensystem und Organismus in den individuellen Aktivitätsphasen der Patientin beziehungsweise des Patienten. Mit den Möglichkeiten der telemetrischen Datenübertragung kann eine Fernüberwachung von Pumpen- und Patientenparametern realisiert werden. Diese Informationen können der optimalen Anpassung des Systems an die Patientin beziehungsweise den Patienten und die jeweiligen Lebensumstände dienen und ermöglichen zudem die Früherkennung von Komplikationen, die ein präventives Eingreifen erfordern.

**Aktive audiologische Implantate** dienen der Wiederherstellung des Hörvermögens bei Schwerhörigkeiten unterschiedlicher Ursache und unterschiedlichen Ausmaßes. Sie entfalten ihre therapeutische Wirkung durch verschiedene Mechanismen der Anregung des Hörsystems, wodurch Störungen der Schallverarbeitung und Umsetzung in neuronale Information im Innenohr (Cochlea) kompensiert werden können. Das **Cochlea-Implantat** ersetzt durch ein Elektrodensystem im Innenohr die Funktion ausgefallener Hörsinneszellen und stellt die gestörte Übertragung von akustischer zu neuronaler Information wieder her. Eine wichtige Stratifizierung besteht in der Berücksichtigung der individuellen Anatomie und Restfunktion der Cochlea. Die digitale Bildgebung erlaubt dabei eine individuelle anatomische Darstellung und 3D-Vermessung des Innenohres zur exakten Längenbestimmung der Cochlea. Auf Basis dieser Daten kann dann aus einem Sortiment die passende Elektrodenlänge und -form ausgewählt werden.<sup>111</sup>

Das Konzept der Individualisierung wird bei teilertaubten Patientinnen und Patienten durch audiologische Verfahren erweitert, die aufgrund der Tonotopie der Cochlea eine individuelle Frequenzkarte auf die Gesamtlänge der Cochlea der Patientin beziehungsweise des Patienten abbilden können. Je nach

Ausmaß der funktionellen Teilertaubung werden dadurch die Länge des individuell ertaubten Teilabschnitts der Cochlea und die darauf abgestimmte Elektrodenlänge bestimmt. So kann ein individuell optimaler Hörerhalt bei gleichzeitig optimal versorgtem teilertaubtem Abschnitt der Cochlea erreicht werden.<sup>112</sup>

Eine zusätzliche Individualisierung wird in der postoperativen Anpassung der Cochlea-Implantate erreicht, wobei verschiedene Stimulationsparameter und auch die geeignete Auswahl sogenannter Sprachverarbeitungsalgorithmen individuell an die Patientin beziehungsweise den Patienten sowie verschiedene Hörsituationen angepasst werden können.

Die Weiterentwicklung individualisierter Patientenmodelle wird in Zukunft die umfassende Nutzung der verschiedenen individuellen diagnostischen Parameter aller drei Dimensionen für die adäquate Auswahl optimierter Therapieverfahren ermöglichen. Dabei können insbesondere der weitere Hörverlust und die zu erwartenden Hörerfolge berücksichtigt werden. In der anatomischen Dimension wird die präzise Darstellung der individuellen dreidimensionalen Struktur der Cochlea die Nutzung weiterer individueller Parameter bei der Formgebung der Elektroden von Cochlea-Implantaten erlauben. Eine zunehmende physiologische oder funktionelle Individualisierung soll durch den Einsatz hybrider Implantate bei Patientinnen und Patienten mit einer Teiltaubheit erreicht werden. Dabei wird patientenspezifisch eine elektroakustische oder zukünftig eine elektromechanische Stimulation zur optimalen Nutzung des noch vorhandenen Restgehörs mit einer elektrischen Stimulation zum Ersatz ausgefallener Innenohrbereiche kombiniert. Eine weitere zukünftige Entwicklung stellen adaptive Systeme dar, die an den individuellen weiteren Verlauf des Hörverlusts angepasst werden können. Auf zellulärer und molekularer Ebene wird an der Entwicklung multimodaler Stimulationsimplantate mit zusätzlicher pharmakologischer Komponente durch Local Drug Delivery sowie mit biologischer Komponente durch Gen- und Stammzelltherapie geforscht. Zielsetzungen sind dabei die Protektion des individuellen Resthörvermögens sowie die Regeneration des Hörnervs und gegebenenfalls der Hörsinneszellen durch autologe Zelltransplantate.<sup>113</sup>

**Retina-Implantate** stellen ein weiteres Beispiel für aktive Sinnesimplantate dar. Sie sollen zukünftig die funktionelle Rehabilitation erblindeter Patientinnen und Patienten infolge von Netzhautdegenerationen erlauben. Bei subretinal implantierten

110 | Vgl. Schumer et al. 2016.

111 | Vgl. Rau et al. 2015.

112 | Vgl. Mistrík/Jolly 2016.

113 | Vgl. Zeng/Fay 2013.



Systemen werden die degenerierten Lichtsinneszellen durch technische Lichtempfänger ersetzt.<sup>114</sup> Ein Mikrochip analysiert das einfallende Bild und verstärkt die Information. Die elektrischen Signale werden dann durch ein Metallelektrodenfeld im Chip auf die reizverarbeitenden Zellen der inneren Netzhaut übertragen. So kann das Bild auf weitgehend natürliche Weise in der Netzhaut verarbeitet und über den Sehnerv dem Gehirn zugeleitet werden. Die individuelle Positionierung des Chips erfolgt anhand einer multimodalen Kartierung.<sup>115</sup> Weiterhin existieren epiretinale Implantate, die mit einer Kamera das Bild aufnehmen und einem entsprechenden Elektrodenfeld zuleiten.<sup>116</sup> Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend, erlauben jedoch noch keine differenzierte individuelle Therapie unter Berücksichtigung der individuellen Patientenverhältnisse.

**Neuroimplantate** bestehen aus einem Impulsgenerator mit verbundenen Elektroden und werden zur Therapie von Funktionsstörungen in das Nervensystem implantiert, um fehlende oder fehlerhafte elektrische Impulse zu ersetzen oder zu beeinflussen.<sup>117</sup>

Fehlende Impulse entstehen durch Unterbrechungen der Reizleitung. Bei Blasenentleerungsstörungen nach Querschnittslähmungen oder Nervendurchtrennungen werden rhythmische, monotone Innervationsmuster wie zum Beispiel die Blasenkontraktion oder Teilaspekte des Gangzyklus durch den Anschluss eines aktiven Bedarfsnervenschrittmachers an das Erfolgsorgan weitergegeben. Komplexe Bewegungsmuster wie ein ganzer Gangzyklus können von diesen Implantaten jedoch noch nicht simuliert werden.<sup>118</sup>

Modulierende Neuroimplantate haben in den letzten Jahren zu einem revolutionären Paradigmenwechsel in der Therapie chronischer neurodegenerativer Systemerkrankungen geführt. Die gestörten Netzwerke können durch die operative Implantation von Stimulationselektroden an Informationsknotenpunkten wieder ins Gleichgewicht gebracht werden. Das bekannteste Beispiel hierfür ist die Behandlung des Morbus Parkinson (Schüttellähmung),<sup>119</sup> bei dem es durch ein Ungleichgewicht in der Motorik zu unterschiedlich ausgeprägten Kardinalsymptomen wie Muskelstarre, Muskelzittern und verlangsamter Bewegung kommt. Aufgrund der individuellen Symptomkonstellation wird für die Implantation ein Zielbereich in den Nervenkernegebieten der Stammganglien definiert, dessen Stimulation nach bestehendem Wissen die besten Aussichten auf eine Verbesserung

der Erkrankungssymptome verspricht. Während der Operation werden die Verbesserung der Symptome und die möglichen Nebenwirkungen getestet. So kann der beste Stimulationsort identifiziert werden, an den eine Elektrode platziert wird.<sup>120</sup> Nach der Operation werden die Stimulationsparameter individuell eingestellt und im weiteren Krankheitsverlauf an Veränderungen angepasst. Um eine weitere Individualisierung dieser Therapieform zu erreichen, werden verbesserte Stimulationselektroden entwickelt (Geometrie, Verschaltung der Elektrodenkontakte, Miniaturisierung).

In einzelnen kleineren Kollektiven sind Stimulationselektroden auch zur Therapie von psychiatrischen Störungen eingesetzt worden.<sup>121</sup> Die Möglichkeit, durch direkte Elektrodenimplantation sogar eine Verbesserung der normalen Hirnfunktion (Neuroenhancement) zu bewirken, wirft nicht nur naturwissenschaftliche, sondern auch ethische Fragen auf.

### 3.2.3 Theranostische Implantate

Heute führen die meisten der beschriebenen aktiven Implantate entweder eine diagnostische oder eine vorprogrammierte therapeutische Funktion aus. Theranostische Implantate stellen eine Weiterentwicklung dieser aktiven Implantate dar, da sie Diagnostik und Therapie in einem System kombinieren. Über Sensoren werden pathologische Zustandsveränderungen im Körper gemessen, woraufhin im Rahmen eines geschlossenen Regelkreises (Closed Loop) individualisierte therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden können.<sup>122</sup>

Teilautonome Systeme erlauben dabei die Erfassung diagnostischer Parameter als Grundlage für eine Therapiesteuerung von außen. Vollautonome Systeme werden zukünftig als Closed-Loop-Systeme die Therapie selbstständig nach Maßgabe erfasster diagnostischer Parameter ohne Eingriffe von außen regeln und steuern können. Telemetrische Zusatzfunktionen erlauben ein kontinuierliches oder intermittierendes Therapie-Monitoring als Basis für telemedizinische Konzepte. Dadurch kann die medizinische Versorgung vor allem bei chronischen Krankheiten flächendeckend verbessert werden, ohne die Patientenautonomie und die individuellen Lebensumstände zu stark zu beeinträchtigen. Ein Vorteil gegenüber Ambient-Assisted-Living-Systemen ist die Unabhängigkeit von Therapietreue und kognitiven Fähigkeiten der Patientin beziehungsweise des Patienten.

114 | Vgl. Zrenner 2002.

115 | Vgl. Zrenner 2013.

116 | Vgl. Zrenner 2013.

117 | Vgl. Burchiel et al. 2015.

118 | Vgl. Koy et al. 2016.

119 | Vgl. Mirzadeh et al. 2016.

120 | Vgl. Timmermann et al. 2015.

121 | Vgl. Sun et al. 2015.

122 | Für eine umfassende Übersicht siehe VDE 2011b.

Die Konzeptionierung theranostischer Implantate ermöglicht eine patientenindividuelle medizinische Versorgung, sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie. Dabei kann die diagnostische Erfassung und Analyse krankheitsrelevanter Parameter für jede Patientin und jeden Patienten individuell angepasst werden. Die Analyse der Messwerte wird bei vollautonomen Implantaten immer, bei teilautonomen Implantaten teilweise in einer Logikeinheit des Systems selbst durchgeführt. Die resultierende therapeutische Maßnahme unterliegt einem individuell festgelegten Therapieplan, der patienten- und erkrankungsspezifische Ausgangsvoraussetzungen und Therapieziele umfasst.

Klinische Einsatzfelder bieten sich vor allem für eine Vielzahl chronischer Erkrankungen mit der Notwendigkeit einer engmaschigen und wiederholten Therapiekontrolle und -regelung anhand erkrankungsrelevanter Parameter. Dadurch lassen sich potenzielle Komplikationen vermindern oder gar vermeiden, die Therapieergebnisse verbessern und Folgekrankheiten reduzieren. Zahlreiche Therapien werden so ambulant durchführbar. Dadurch können in der Langzeitperspektive Kosten eingespart und der therapeutische Nutzen erhöht werden. Angesichts der demografischen Entwicklung mit einer steigenden Zahl von Patientinnen und Patienten mit chronischen Krankheiten kommt theranostischen Systemen daher grundsätzlich und insbesondere im Bereich der Telemedizin eine große Bedeutung zu.

Die meisten der heute verfügbaren theranostischen Implantate sind bisher noch als teilautonome Systeme auf eine diagnostische Funktion beschränkt. Die zum Teil telematisch übertragene Messparameter werden durch die behandelnde Ärztin beziehungsweise den behandelnden Arzt genutzt, um bei Risikopatientinnen und -patienten Präventionsmaßnahmen einzuleiten oder bereits bestehende therapeutische Maßnahmen an die individuelle Konstitution der Patientin beziehungsweise des Patienten anpassen zu können.

Beispielhaft seien genannt:

- Drucksensoren zur Blutdrucküberwachung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz,
- biochemische Sensoren zur Messung des Elektrolytspiegels (Herz- und Niereninsuffizienz) oder des Glukosespiegels (Diabetes mellitus) im Blut,
- Sensoren zur Messung der Durchblutung oder Sauerstoffversorgung im Rahmen der postoperativen Beurteilung der Gewebeheilung,

- Sensoren zur Messung elektrophysiologischer Signale im Gehirn (Epilepsie) oder zur optimalen Programmierung von Cochlea-Implantaten und
- Entwicklung von Sensoren zur postoperativen Überwachung von Infektionen.

Für alle genannten Anwendungsbeispiele werden Technologien erforscht, die eine Weiterentwicklung der Systeme zu vollautonomen Systemen ermöglichen. Zur Darstellung des Prinzips vollautonom theranostischer Implantate sollen im Folgenden zwei Beispiele dienen.

Der Einsatz von **Kardioverter-Defibrillatoren** ist bereits seit geraumer Zeit in der Patientenversorgung etabliert.<sup>123</sup> Durch die automatisierte Erkennung individuell verschiedener lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen kann unmittelbar und autonom eine entsprechend angepasste therapeutische Aktion durchgeführt werden. Diese lebensrettende Therapie wird in Form einer elektrischen Schockabgabe sichergestellt. Die Diagnostikeinheit des Implantats beinhaltet dabei verschiedene Detektionsalgorithmen, welche es ermöglichen, zunehmend präziser zwischen benignen und malignen Herzrhythmusstörungen zu unterscheiden. So kann die Zahl inadäquater Therapie-Impulse signifikant reduziert werden. Die zusätzliche Synchronisation der Kammerkontraktion erweitert hier das Spektrum hin zu einer multimodalen Therapie. Durch ergänzende Sensorik können zusätzlich der Druck in der Lungenarterie sowie der Thoraxwiderstand gemessen werden, was die Behandlung der begleitenden Herzinsuffizienz ermöglicht. Neben der autonomen Funktion der Systeme werden zusätzlich EKG-Episoden intern aufgezeichnet.

Theranostische Implantate zur vollautonomen Wirkstoffgabe sind Gegenstand intensiver Forschung. Das Funktionsprinzip beruht dabei auf **implantierbaren Mikroinfusionspumpen**. Diese Pumpen geben in vordefinierten Dosierungen und Intervallen ihren Wirkstoff lokal im Körper ab, was zum Beispiel bei Schmerzmitteln Fehldosierungen oder Wirkverzögerungen reduzieren kann. Bei der Gabe von Insulin kann jedoch nur eine optimale Wirkung erzielt werden, wenn die verabreichte Dosis permanent an den Glukosespiegel im Blut angepasst werden kann. Diesem Ansatz trägt ein theranostisches Implantat Rechnung, welches die natürliche Funktionsweise der Bauspeicheldrüse nachempfinden soll.<sup>124</sup> Dabei wird einerseits kontinuierlich der individuelle Glukosespiegel bestimmt und andererseits die benötigte Insulinmenge freigesetzt. Die Dosierung wird dabei anhand der Messparameter und spezifischer Algorithmen in der Logikeinheit

123 | Vgl. McLeod et al. 2015.

124 | Vgl. Hovorka 2011.



des Implantats berechnet und eingeregelt. Klinische Studien haben bereits bestätigt, dass die vollautonomen Insulinpumpen verglichen mit konventionellen Therapiemethoden sowohl den Insulin- als auch den Glukosespiegel im Blut länger und kontinuierlicher im physiologischen Zielbereich halten können.<sup>125</sup> Der grundlegende Vorteil des Systems liegt in einer sehr viel präziseren Regulation des Glukosestoffwechsels bei Diabetes-Patientinnen und -Patienten. Die Lage der Glukosesensoren im Unterhautfettgewebe ist jedoch nicht unproblematisch, da die dort gemessenen Glukosekonzentrationen teilweise sehr stark von denen im Blut abweichen, was bei der Insulindosierung berücksichtigt werden muss.

Für einen breiten Einsatz theranostischer Implantate müssen sowohl grundlegende technologische Probleme im Bereich der Sensorik, Signalübertragung und Elektrodenentwicklung gelöst als auch die Translation in klinische Produkte gefördert werden. Autonome Systeme erfordern eine sehr hohe Funktionssicherheit und Langzeitstabilität. Die Messung der diagnostischen Parameter muss zuverlässig erfolgen, die Auswertung der Daten mit hoher Sensitivität und Spezifität möglich sein. Nur so lässt sich eine eindeutige Steuerung und Regelung ableiten, die wiederum die therapeutische Wirksamkeit des Implantats bedingt. Weiterhin müssen Fehlfunktionen sicher erkannt und angezeigt werden, sodass implementierte Back-up-Systeme diese kompensieren können. Trotz der immer weiter zunehmenden Autonomie der Implantate ist es zwingend erforderlich, ihre Funktion telematisch zu überwachen. Darüber hinaus muss hinsichtlich des telemedizinischen Monitorings ein umfassender Schutz vor einer Manipulation der Systeme und einem Missbrauch der Daten etabliert werden.

### 3.2.4 Biohybride Implantate

Anhand der bisher vorgestellten Implantatlösungen lässt sich der mannigfaltige Beitrag technischer Innovationen zur Realisierung einer individualisierten medizinischen Versorgung erkennen. Viele der rein technischen Implantate gehören bereits heute zum Behandlungsstandard bei der Unterstützung oder dem Ersatz anatomisch oder physiologisch geschädigter Organe.<sup>126</sup> Allerdings verfügen diese Implantatsysteme bisher häufig noch nicht über die notwendigen Eigenschaften zur Gewährleistung einer patientenindividuellen Biokompatibilität als Basis für eine lebenslange Haltbarkeit. Zu diesen Eigenschaften zählen eine permanente Einheilung ohne das Hervorrufen einer Immunantwort, eine optimale Hämokompatibilität und Infektionsresistenz sowie für Implantationen bei Kindern die Fähigkeit zum Wachstum. Diese

konzeptionellen Defizite können zu schweren klinischen Komplikationen führen, die sowohl erhebliche Risiken für einzelne Patientinnen und Patienten als auch eine hohe wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem darstellen. Häufig sind Reoperationen einschließlich der Explantation des ausgefallenen Implantats, gefolgt von weiteren Ersatztherapien erforderlich.

Biowissenschaftliche und biotechnologische Erkenntnisse haben in den letzten Jahren zu einer Biologisierung der Medizintechnik geführt und im Bereich der Implantattechnik die Entwicklung von Bioimplantaten oder biohybriden Implantaten forciert (siehe Kapitel 3.3). Im medizinischen Sinn handelt es sich bei biohybriden Implantaten um die Kombination aus Biologie und technischen Implantaten. Dabei zeigen rein technisch gefertigte Implantate – ob aus polymeren Strukturen, Metall oder Keramik (zum Beispiel Endoprothesen) – hinsichtlich ihrer mechanischen Stabilität und technischen Funktionalität zufriedenstellende Langzeitergebnisse im klinischen Einsatz. Biologische Materialien wie etwa dezellularisierte Herzklappen oder Gewebe für den Hautersatz weisen hingegen eine gute patientenspezifische Biokompatibilität auf. Mithilfe der Entwicklung biohybrider Implantate wird nun versucht, die beiden positiven Eigenschaften zusammenzuführen, um dadurch eine langfristig befriedigende und im höchsten Maße individualisierte Patientenversorgung gewährleisten zu können.

Allgemein gibt es für die Biologisierung von Implantaten verschiedene Verfahren, die im Folgenden anhand von Beispielen erläutert werden. Dabei ermöglicht insbesondere die Verwendung autologer oder „autologisierter“ Zellen die Herstellung maßgeschneiderter Unikate.

Die **Implantation humaner allogener Herzklappen in Pulmonal- und Aortenklappenposition** ist bereits seit dem Jahr 2002 für den klinischen Einsatz etabliert, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Dabei hat sich gezeigt, dass diese in-vitro-dezellularisierten Herzklappen mitwachsen und eine zufriedenstellende Langzeitfunktion haben.<sup>127</sup> Darüber hinaus werden sie innerhalb von sechs Monaten nach der Implantation mit patienteneigener extrazellulärer Matrix und patienteneigenen Zellen wieder besiedelt. Diese Generierung des autologen, vitalen und funktionalen Klappengewebes bedeutet einen revolutionären Schritt für den Bereich der biohybriden Implantate, insbesondere im Sinne der Individualisierten Medizin. Um die erstrebenswerte Regelversorgung mit diesen maßgeschneiderten therapeutischen Unikaten gewährleisten zu können, sind noch weitere Langzeitversuche zu

125 | Vgl. Leelarathna et al. 2014.

126 | Vgl. VDE 2015.

127 | Vgl. Tudorache et al. 2016.

analysieren. Aber diese Art der Herzklappen hat gegenüber den bislang implantierten biologischen und mechanischen Herzklappen entscheidende Vorteile. So zeigen sie weder das Degenerationspotenzial biologischer Herzklappen, noch muss eine dauerhafte Antikoagulationstherapie erfolgen, welche zusätzlich die Gefahr von Blutungskomplikationen mit sich brächte.

Zum **Tissue Engineering** liegen umfangreiche, überwiegend präklinische Arbeiten mit autologen Zellen auf polymeren Trägermaterialien vor (siehe Kapitel 3.3). Für den kardiovaskulären Anwendungsbereich konnten so Gefäßimplantate, Herzklappen und biologisierte Stents entwickelt werden.

Tissue-engineerte Gefäßprothesen wurden erfolgreich in Tierversuchen erprobt und zeigten im Bereich der Halsschlagader deutlich bessere Ergebnisse im Vergleich zu Standard-Textil-Gefäßprothesen.<sup>128</sup> Beim Konzept des biologisierten Stents (Bio-Stent) handelt es sich um einen Gefäß-Stent, der vollständig in eine autologe Matrix aus Fibrin und Zellen eingebettet wird. Erste Labormuster wurden in einer Tierversuchsstudie getestet.<sup>129</sup> Weitere Arbeiten zu Herzklappen fokussierten die Entwicklung eines komplett autologen fibrinbasierten Implantats, mit dem Nachteil einer eingeschränkten biomechanischen Stabilität. Aktuelle Forschungsansätze zielen daher auf eine Textilverstärkung dieser Konstrukte ab.<sup>130</sup>

Zur **Funktionalisierung technischer Unterstützungssysteme und Implantate** wird das Tissue Engineering im Rahmen der translationalen Entwicklung der Biohybridlung verwendet. Dabei soll ein im Körper liegendes biohybrides Implantat als dauerhafte Alternative zur Lungentransplantation dienen. Der limitierende Faktor der derzeitigen klinischen Anwendung ist der Kontakt zwischen dem zirkulierenden Blut und dem artifiziellen Material. Um die Translation und klinische Einführung der Biohybridlung realisieren zu können, werden aktuell Beschichtungsstrategien evaluiert, welche die Flusskonstanz des Endothels auf den Hohlfasermembranen unter physiologischen Bedingungen gewährleisten. In einem weiteren Forschungsansatz werden in Tierversuchen verschiedene Möglichkeiten der Applikation der Biohybridlung für eine individualisierte Implantation untersucht.

Die Weiterentwicklung biohybrider Implantate zeigt sowohl ein großes Innovationspotenzial als auch einen hohen klinischen Bedarf. Eine zeitgerechte und patientenadaptierte Implantation soll eine Vielzahl von Klinikaufenthalten vermeiden und die Lebensqualität bei möglichst uneingeschränkter Mobilität erhalten.

### 3.3 Regenerative Therapien

Im wissenschaftlichen Mittelpunkt der regenerativen Medizin steht das Verständnis der Regenerationsprozesse des menschlichen Körpers, die in einigen Organen wie beispielsweise dem Darm oder der Haut bis ins hohe Alter funktionieren. Ausgehend von diesen Mechanismen sollen zentrale Steuerungsmoleküle identifiziert werden, die auch in anderen Organen zur Einleitung der Regeneration ausgefallener Organfunktionen eingesetzt werden können. Solche Botenstoffe könnten über implantierbare Medizinprodukte in die Patientin beziehungsweise den Patienten eingebracht werden und den Wirkstoff über einen definierten Zeitraum freisetzen, wie zum Beispiel in der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration. Alternative Strategien sehen vor, solche Steuerungsmoleküle als biologische Sensoren auf Medizinprodukten zu verankern und darüber auch die Freisetzung des Wirkstoffes, wie beispielsweise Insulin, zu regulieren.

Anhand dieser Beispiele wird klar, dass die regenerative Medizin ein hoch interdisziplinäres Forschungsfeld ist, in dem innovative Therapien entwickelt werden, um die Ursache der Erkrankungen zu bekämpfen und nicht nur Symptome zu lindern. Aus diesem Grund stehen die biotechnologischen Methoden der zellbasierten Therapien und des Tissue Engineering im Fokus der regenerativen Medizin (siehe Abbildung 4).

Zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen wird angestrebt, autologe oder zumindest allogene Zellen als Transplantat aufzuarbeiten. Diese Zellen, seien es ausdifferenzierte Zellen beziehungsweise Stammzellen spezialisierter Gewebe oder des Immunsystems, können in vitro in unterschiedlichem Maße vermehrt werden und als individualisierte therapeutische Unikate patienten-, gewebe- und funktionsspezifisch zum Einsatz kommen.

Die Verwendung und Vermehrung adulter menschlicher Zellen bedingt die Entwicklung medizintechnischer Geräte für die Entnahme, Zellisolation, Kultivierung und Kontrolle sowie gegebenenfalls auch die Manipulation von individualisierten Zellprodukten.

Sowohl für die 3D-Kultur als auch für die Applikation von Zell- oder Gewebetherapeutika müssen Medizinprodukte in Form von Trägerstrukturen oder Applikatoren entwickelt werden. Die Herstellung dieser patientenspezifischen, oft an den Defekt angepassten Implantate setzt Technologien voraus, die eine Verwechslung der Produkte ausschließen; aus diesem Grund sind sie eine ideale Schnittstelle zur individualisierten Medizin. Daher ist

128 | Vgl. Koch et al. 2010.

129 | Vgl. Weinandy et al. 2012.

130 | Vgl. Moreira et al. 2016.



eine erfolgreiche Translation der neuesten Erkenntnisse und Methoden der Biotechnologie und insbesondere des Tissue Engineering bedeutsam, um die Biologisierung medizintechnischer Implantate zur Verbesserung ihrer individuellen Biokompatibilität, Funktionalität und Lebensdauer in die klinische Anwendung bringen zu können (siehe Kapitel 3.2.4).

Bereits im Schlussbericht des nationalen Strategieprozesses „Innovationen für die Medizintechnik“ wurde im Jahr 2011 eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit von Medizintechnik und Biotechnologie sowie regenerativer Medizin für eine individualisierte, verbesserte medizinische Versorgung empfohlen.

Der Beitrag der Medizintechnik zur Erforschung, Entwicklung und Anwendung individualisierter Therapieoptionen der regenerativen Medizin soll im Folgenden anhand der Zelltherapie, insbesondere der Stammzelltherapie und der Immuntherapie, sowie anhand des Tissue Engineering beispielhaft belegt werden.

### 3.3.1 Zelltherapie

Für Zelltherapien werden autologe oder allogene Zellen eingesetzt. Die Transplantation von Knochenmark ist ein Beispiel hierfür und gehört seit mehreren Jahrzehnten zur klinischen Routine der Behandlung hämato-onkologischer Erkrankungen.<sup>131</sup>

Sowohl für erworbene Erkrankungen wie Herzinfarkt und Leber- oder Nierenversagen als auch für angeborene Krankheiten wie beispielsweise Diabetes mellitus oder strukturelle Organfehlbildungen wie (Herz-)Muskelschwäche befinden sich pluripotente Stammzelltherapien in der klinischen Translationsphase. Für die Individualisierte Medizin sind diese aus mehreren Gründen von besonderer Bedeutung: Erstens können patienteneigene Zellprodukte hergestellt werden, die nicht durch das Immunsystem angegriffen werden. Zweitens können genetische Anomalien bei der Herstellung des Zellproduktes korrigiert werden, sodass körpereigene gesunde Zellen bei Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen des Erbguts zum Einsatz kommen.<sup>132</sup> Dabei macht die Komplexität der Produktions- und Anwendungsprozesse pluripotenter Stammzellen oder daraus abgeleiteter Zellen den Einsatz einer Vielzahl komplexer Medizinprodukte unverzichtbar.

Ein wesentliches Problem der Stammzelltransplantation ist, dass die Zellen in einem hohen Ausmaß vermehrt werden müssen und durch die notwendigen Prozessschritte ihre spezifischen

Funktionen verlieren oder unerwünschte Eigenschaften wie Tumorgenität entwickeln können.<sup>133</sup>

Die zugrunde liegenden medizintechnisch unterstützten Zellkulturprozesse sind auf die unterschiedlichen Gewebe und Zelltypen spezialisiert, sollen aber dennoch alle eine schnelle und qualitativ reproduzierbare Produktion von Zellen in hoher Stückzahl ermöglichen. Zugleich werden technische Lösungen für eine automatisierte 2D- und 3D-Zellkultur entwickelt. Ein technisches Ziel der Automatisierung sind Module und Protokolle, die dem Zellkulturautomaten eine Anpassung an den jeweiligen Zellgewebetyp und den dafür abgeleiteten Herstellprozess erlauben.<sup>134</sup> Die momentan bereits klinisch realisierten Methoden basieren größtenteils auf dem Einsatz komplexer Medizinprodukte wie beispielsweise Zellisolationssystemen oder Bioreaktoren. Diese Systeme erlauben es, unter Good-Manufacturing-Bedingungen (GMP) spezifische Zelltypen gezielt zu vermehren und aufzureinigen oder die Funktion der Zellen durch physikalische Reize wie Sauerstoffentzug oder mechanische Stimulation zu optimieren. Hierbei kommen sowohl zentralisierte Systeme in großen Produktionseinheiten als auch mobile Point-of-Care-Systeme zum Einsatz.<sup>135</sup> Derart modifizierte Zellen werden zurzeit in einer Vielzahl von klinischen Prüfungen zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, des Immunsystems und des Nervensystems sowie in der Tumorthherapie eingesetzt. Die Weiterentwicklung dieser Medizinprodukte schließt die Entwicklung von Sensoren zur Prozesskontrolle und zur Festlegung von Freigabekriterien sowie den Aufbau von Feedback-regulierten Prozesstechnologien wie in der modernen Biotechnologie ein.<sup>136</sup>

Vielversprechende Beispiele der Zelltherapie sind die Transplantation von Inselzellen zur Behandlung des Diabetes mellitus und von Dopamin produzierenden Zellen zur Behandlung des Morbus Parkinson, wobei komplexe, computergesteuerte Navigations- und Injektionssysteme für die gezielte Applikation von Zellen in die patientenindividuell erkrankten Bereiche genutzt werden.

Im Fokus der weltweiten Entwicklung stehen autologe Therapien basierend auf künstlich induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen). Bereits im Jahr 2006 wurde das Verfahren zur Herstellung von iPS-Zellen publiziert. Es basiert auf der genetischen Reprogrammierung ausdifferenzierter Körperzellen, die in ein Stadium zurückgeführt werden, das mit dem pluripotenten Stadium natürlicher embryonaler Stammzellen vergleichbar ist.<sup>137</sup> Anfängliche potenzielle Risiken, bedingt durch die Verwendung von

131 | Vgl. Hough/Rocha 2010.

132 | Vgl. Keshvari et al. 2014.

133 | Vgl. Matsumoto et al. 2016.

134 | Vgl. Spitzkovsky et al. 2016.

135 | Vgl. Badenes et al. 2016.

136 | Vgl. BIO Deutschland e. V. 2016.

137 | Vgl. Takahashi et al. 2007.

Viren und zum Teil onkogenen Reprogrammierungsfaktoren, wurden mittlerweile behoben und in Japan die ersten klinischen Studien initiiert.<sup>138</sup> Auch die Herstellung iPS-basierter Zellprodukte in der regulatorisch vorgeschriebenen Qualität und gewünschten Quantität bedingt die Entwicklung medizintechnischer Geräte, wie automatisierten Mikroskopen und Kolonie-Pickern.<sup>139</sup>

Die Immuntherapie stellt eine weitere zukunftssträchtige Option des Repertoires der Zelltherapie dar. Dabei unterstützt die Anwendung innovativer Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) den Einsatz individualisierter zellulärer Immuntherapien insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten sowie im Rahmen der Stammzell- und Organtransplantation. ATMPs werden eingesetzt, um den Anti-Tumor-Effekt, die Toleranz gegenüber körperfremden Transplantaten und die Regeneration des Immunsystems zu fördern. Prozesse zur Verwendung reifer Immunzellen oder Vorläuferzellen bis hin zu iPS werden momentan für die klinische Anwendung und Prüfung vorbereitet.<sup>140</sup>

Klinische Studien zur Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit sind zur Behandlung monogenetischer Erbkrankheiten mittels Gentherapie beschrieben, beispielsweise für die x-chromosomale chronische Granulomatose oder für die Adenosin-Desaminase Defect Severe Combined Immunodeficiency.<sup>141</sup> Durch diesen schweren Immundefekt leiden die Patientinnen und Patienten unter anderem an multiplen, blitzartig verlaufenden Infektionen und versterben oft bereits im frühen Kindesalter. Als kurative Therapie steht die allogene Stammzelltransplantation von einem passenden Spender zur Verfügung. Findet sich kein Spender, können autologe, blutzellbildende Stammzellen der Patientinnen und Patienten durch virale Vektoren genetisch modifiziert werden. Dies führt zur Korrektur des defekten Gens und letztendlich zur Bildung intakter Blutzellen. In bisherigen klinischen Studien kam es zur erfolgreichen und lang anhaltenden Genkorrektur, aber auch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen durch Genmutationen mit Ausbildung maligner Erkrankungen wie der akuten lymphatischen T-Zell-Leukämie. Um dies in Zukunft zu vermeiden, werden derzeit modifizierte, selbst inaktivierende Vektoren mit deutlich erhöhten Sicherheitsprofilen eingesetzt. Ebenso könnte das Gene Editing mit der erfolgversprechenden CRISPR/Cas9-Technologie in zukünftigen Studien das Herausschneiden des defekten und das Einsetzen des intakten Gens ohne Nebenwirkungen erlauben.<sup>142</sup>

Durch Einbringen eines sogenannten chimären Antigenrezeptors (CAR) in Immunzellen sind diese sogenannten CAR-expressierenden T-Zellen in der Lage, sich in der Patientin beziehungsweise dem Patienten spezifisch an Krebszellen zu binden und diese zu zerstören. Dieses Prinzip der adaptiven Immuntherapien mit genetisch modifizierten CAR-Effektorzellen wird in zahlreichen klinischen Studien zur Behandlung von Leukämien geprüft und stellt möglicherweise auch einen aussichtsreichen Ansatz zur Therapie solider Tumoren dar.<sup>143</sup>

T-Zellen können auch als gerichtete, virusspezifische T-Zellen von Spendern mittels Leukapherese gewonnen und anschließend nach Inkubation mit den entsprechenden Virus-Peptiden aufgereinigt werden. Patientinnen und Patienten mit schwersten Virusinfektionen, bei denen konventionelle Therapien ausgereizt sind und nicht mehr wirken, können durch den Transfer virus-spezifischer T-Zellen als Individualisierte Medizin profitieren.<sup>144</sup>

### 3.3.2 Tissue Engineering

Im Gegensatz zur Zelltherapie basieren die Konzepte des Tissue Engineering auf der Implantation von biologischen Gewebeäquivalenten aus humanen Zellen, die auf 3D-Trägerstrukturen kultiviert werden.<sup>145</sup>

Zur Isolation der benötigten Zellen werden Spendern Gewebebiopsien oder Blut entnommen, die Zellen meist enzymatisch isoliert und die so erhaltene Zellpopulation mittels Zellkulturtechnologien vermehrt. So lassen sich die Größe der notwendigen Biopsien und dadurch die Belastung für die Patientin beziehungsweise den Patienten minimieren. Nach der Vermehrung und gegebenenfalls einer Manipulation werden die Zellen entweder als Zelltherapeutikum transplantiert oder im Rahmen von Tissue-Engineering-Prozessen in vitro zu Gewebeäquivalenten gereift und dann als 3D-Gewebe implantiert. Im Anschluss an die Vermehrungsphase werden die Zellen zur Generierung einer 3D-Struktur auf einer Trägermatrix ausgesät, die aus biologischen oder synthetischen, biodegradierbaren oder permanenten Polymeren besteht.<sup>146</sup> Diese Trägerstrukturen dienen als formgebendes Gerüst, können defekt-spezifisch produziert und auch ohne Zellen als Medizinprodukt implantiert oder in vitro mit den patienteneigenen Zellen besiedelt werden. Biodegradierbare Materialien erlauben den humanen Zellen, ihre eigene extrazelluläre Matrix zu bilden und über einen gewissen Zeitraum hinweg die Trägerstruktur zu ersetzen (Remodeling). Ein

138 | Vgl. Hotta/Yamanaka 2015.

139 | Vgl. Choi et al. 2010.

140 | Vgl. Senju 2016.

141 | Vgl. Anliker et al. 2015 und Stein et al. 2010.

142 | Vgl. Maeder/Gersbach 2016.

143 | Vgl. Maus et al. 2014.

144 | Vgl. Feucht et al. 2015 und Tischer et al. 2014.

145 | Vgl. Egami et al. 2014.

146 | Vgl. Lee et al. 2015.



analoger Prozess wird nach Implantation des Medizinproduktes im menschlichen Körper eingeleitet.<sup>147</sup> Die im Tissue-Engineering-Prozess hergestellten, zunächst noch unreifen Gewebe benötigen anschließend eine In-vitro-Reifungsphase in einem Bioreaktor. In einem solchen Reaktor können annähernd physiologische Kulturbedingungen geschaffen werden, zum Beispiel in Bezug auf mechanische Belastungen. In dieser Zeit entwickeln sich Gewebeäquivalente (-modelle) mit einer definierten biochemischen Stabilität und spezifischen Funktionalität.

Die Gewebemodelle können aus primären Zellen aufgebaut und somit patientenspezifisch hergestellt werden. In der pharmakologischen Forschung sollen sie einerseits in der Entwicklung von Chemikalien oder neuen Medikamenten eingesetzt werden. Andererseits ermöglichen die Gewebemodelle die Stratifizierung von Patientinnen und Patienten bezüglich einer geeigneten Therapieform, da durch die Modelle gefahrlos die patientenindividuelle Reaktion auf bestimmte Therapeutika in vitro getestet werden kann. Darüber hinaus kann die Verwendung von iPS-Zellen die Herstellung von patienten- und krankheitsspezifischen Gewebemodellen unterstützen, die nach erfolgreicher Standardisierung auch Untersuchungen für eine präzisere und spezifischere Therapie durch eine individuelle Patienten Anpassung ermöglichen.<sup>148</sup>

Die Knorpelzelltransplantation ist das erste Tissue-Engineering-Produkt, das in Deutschland bei definierten Indikationen im Knie auch von den Krankenkassen erstattet wird. Bei dieser matrixgestützten Transplantation wird der Patientin beziehungsweise dem Patienten während einer Arthroskopie eine kleine Menge eigenen Knorpels entnommen, und die Zellen werden enzymatisch isoliert, vermehrt und – eingebettet in unterschiedliche biologische Trägerstrukturen – wieder in den Defekt eingesetzt. Studien belegen erstmals eine Regeneration des Gelenkknorpels im Kniegelenk.<sup>149</sup> Für diese Therapien wurden sowohl spezifische Applikatoren als auch Instrumente für die Biopsieentnahme entwickelt. Weitere Therapiemöglichkeiten wie die Anwendung bei arthritischen Knorpeldefekten,<sup>150</sup> die Wiederherstellung von Haut<sup>151</sup> oder der Blase befinden sich derzeit in der präklinischen Entwicklung.<sup>152</sup> Forschungsarbeiten widmen sich darüber hinaus der Wiederherstellung von funktionellen Einheiten der Leber, der Nerven, der Nieren, des Pankreas, des Blutkreislaufsystems und des Herzmuskels. Beim Bindegewebe stehen Sehnen, Ligamente und kritische Knochendefekte im Mittelpunkt.<sup>153</sup> In der Medizintechnik kommt dem Tissue Engineering insbesondere in Kombination mit der Entwicklung innovativer Implantatlösungen eine besondere Bedeutung zu (siehe Kapitel 3.2.4).

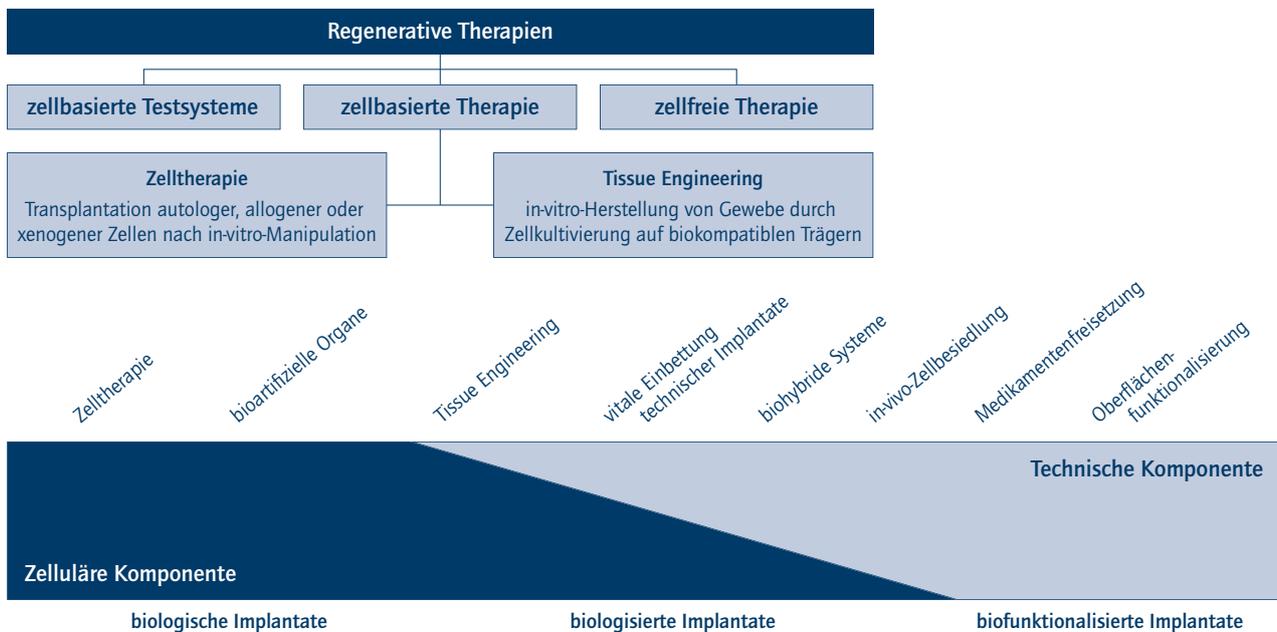


Abbildung 4: Konzepte der regenerativen Therapien und ihrer Verwendung zur Herstellung von Bioimplantaten (Quelle: VDE, 2011 a)

147 | Vgl. Steinke et al. 2015.

148 | Vgl. Brigida/Siniscalco 2016.

149 | Vgl. DeBerardino 2015.

150 | Vgl. Pers et al. 2016.

151 | Vgl. Morelli et al. 2016.

152 | Vgl. Song et al. 2014.

153 | Vgl. Atala et al. 2006; Lysaght et al. 2008; Schimming/Schmelzeisen 2004.

## 4 Individualisierung durch Digitalisierung

Die Zukunft der gesamten Medizin wird durch eine immer stärkere Digitalisierung geprägt sein. Alle Mess- und Labordaten, Bilder, Anamnesen, Diagnosen und Therapieversuche werden als digitale Datensätze verfügbar sein.<sup>154</sup> Um diese Datensätze zur Gewährleistung und Optimierung einer auf die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten ausgerichteten Gesundheitsversorgung nutzen zu können, muss dafür Sorge getragen werden, dass

- die Daten zusammengeführt werden können, auch wenn sie aus sehr unterschiedlichen Quellen stammen,
- sie überall und unmittelbar dort verfügbar sind, wo ein Patientennutzen zu erwarten ist und die Berechtigung vorliegt, und
- sie auf die bestmögliche Art ausgewertet werden können, um sowohl für aktuelle als auch für zukünftige Patientinnen und Patienten mit ähnlichen Erkrankungen einen Nutzen zu erreichen.

Viele Anforderungen an medizinische Informationssysteme der Zukunft können auch ohne Big-Data-Methoden realisiert werden. Die zu lösenden Probleme betreffen oft nur Schnittstellen, Datenzugriffsrechte, Datenschutz, regulatorische Aspekte oder die Refinanzierung. Aber auch heute sind Bereiche identifizierbar, in denen mit Big-Data-Methoden Wissen generiert und individuellen Patientinnen und Patienten geholfen werden kann, zum Beispiel in der Onkologie.

Zu den Gesundheitsdaten, die in einer medizinischen Umgebung mit geprüften High-End-Medizingegeräten aufgezeichnet werden, kommen in Zukunft immer mehr Daten, die durch Point-of-Care-Testing (POCT) oder bei der Patientenselbstkontrolle (siehe Kapitel 2.2.3) erfasst werden – bis hin zu Fitness- und Wellness-Daten, die mit Gesundheits-Apps und Smartphones, unter Umständen auch mit kleinen Zusatzgeräten, von Laien aufgenommen werden. Zunehmend wird der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten mit Methoden der Telemedizin überwacht, wobei sowohl am Körper zu tragende als auch implantierte Sensoren zum Einsatz kommen (siehe Kapitel 3.2.3).

Gleichzeitig wird auch die Gruppe derer, die die Gesundheitsdaten nutzen, zunehmend diversifiziert. In einer Gruppe finden sich gesunde Menschen, die Interesse oder einfach nur Spaß daran haben, ihre eigenen Gesundheitsdaten zu kennen. Eine

weitere Gruppe setzt sich aus Menschen zusammen, die befürchten, krank zu sein, und die Hilfe bei der Entscheidung benötigen, ob sie zum Arzt gehen sollten. Die dritte Gruppe schließlich bilden Menschen, die wirklich krank sind. Sie verlangen nach einer professionellen Behandlung mit Unterstützung zugelassener medizintechnischer Systeme. Eine ganz andere Aufteilung der Datennutzer ist die folgende: Patientinnen und Patienten in Industrienationen (High Income Countries) mit einer Krankenversicherung, welche die Kosten einer Behandlung weitgehend abdeckt, sowie Patientinnen und Patienten in Entwicklungsländern (Low Income Countries), die eine ungeprüfte Versorgung zu geringen Kosten (Low Cost) einer Nichtversorgung vorziehen.

In diesem Spannungsfeld stellt sich die Frage nach der Bedeutung der medizinischen Informationssysteme und der Telemedizin für die Individualisierte Medizin. Welche Entwicklungen sollten gefördert werden, um einen großen Nutzen für die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten zu erreichen?

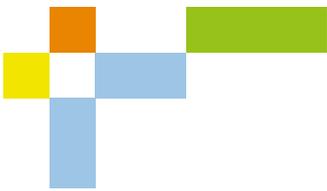
### 4.1 Wissensbasierte Systeme als Assistent und Ratgeber von Ärztinnen und Ärzten

Die Anzahl an Publikationen in der Medizin und das dadurch verfügbare Wissen steigen exponentiell. Täglich kommen neue Erkenntnisse zu den Themen Prävention, Diagnose, Therapie und Rehabilitation hinzu. Schon heute kann ein Mensch nicht das gesamte Wissen, die gesamte verfügbare Information eines Fachgebietes, zum Beispiel der Onkologie oder der Kardiologie, jederzeit vollständig parat haben (siehe Kapitel 4.3).

Gleichzeitig beobachten wir eine Entwicklung, bei der alle Messdaten, die an einer Patientin beziehungsweise einem Patienten bestimmt werden, in Computern digital vorliegen. Das sind beispielsweise alle Bilddaten, zum Beispiel Röntgenbilder, alle physiologischen Messdaten, zum Beispiel das EKG, alle In-vitro-Daten, zum Beispiel Blutwerte, und auch alle Befunde, die mit weiteren Biomarkern und genetischen Analysen gewonnen wurden.

In Zukunft werden all diese Daten in Computerprogrammen zusammengeführt und mit Wissensdatenbanken verknüpft, um daraus die bestmöglichen Diagnosen abzuleiten. Das Software-Paket kennt alle, auch seltene Varianten einer Erkrankung und ihre Differenzialdiagnosen. Dem Algorithmus entgeht keine der vielen und verschiedenartigen Patienteninformationen. Alle als

154 | Siehe auch: BMBF 2015.



sicher eingestuft Publikationen zu einem Fach sind hinterlegt und werden einbezogen. Es ist auch möglich, dass das Programm mehrere Diagnoseoptionen anbietet und Empfehlungen für weitere Untersuchungen gibt, die helfen können, die richtige Diagnose eindeutig und zuverlässig zu bestimmen. Dabei werden nur so viele Messdaten erhoben wie nötig und nicht so viele wie möglich. Die Diagnose, die das wissensbasierte System vorschlägt, ist damit in besonderer Weise treffsicher und individuell.

Auch die Leitlinien für das bestmögliche diagnostische und therapeutische Vorgehen werden zunehmend komplex. Untersuchungen haben gezeigt, dass viele Ärztinnen und Ärzte schon heute nicht alle Leitlinien ihres Fachs jederzeit gegenwärtig haben. In Zukunft wird diese Problematik immer größer. Ein wissensbasiertes System kann all diese Leitlinien kennen und konsequent anwenden. Damit kann es eine Empfehlung für mögliche Therapieoptionen abgeben, die auf dem neuesten Stand der Erkenntnisse sind. Auch die Therapieempfehlung eines derartigen Software-Pakets ist auf die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten zugeschnitten.

Damit kann im Prinzip auch der gesamte Prozess der Versorgung Erkrankter von der Diagnose über die Therapie bis zur Rehabilitation optimiert und auf die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten zugeschnitten werden, wobei neben dem Patientennutzen auch gesundheitsökonomische Vorteile zu erwarten sind.

Das Wissen in der Medizin beruht oft auf empirischen Daten. Das führt dazu, dass die Aussagen immer nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zutreffen, etwa: In achtzig Prozent aller Fälle ist eine bestimmte Diagnose richtig. Menschen haben ein grundsätzliches Problem, mit solchen statistischen Aussagen richtig umzugehen. Die Intuition wird auch Expertinnen und Experten oft fehlleiten. Das ist insbesondere dann der Fall, wenn mehrere Aussagen von unterschiedlicher statistischer Sicherheit miteinander verknüpft werden. Ein Computerprogramm kann hier sehr viel besser mit unsicherem Wissen umgehen und zu den Schlussfolgerungen eine quantitative Unsicherheitsangabe machen.

Vor einigen Jahren wurden derartige Software-Pakete als Expertensysteme bezeichnet; Expertensysteme sind eine Untergruppe der wissensbasierten Systeme. Es wurden aber zu hohe Erwartungen geweckt und zu schnell Ergebnisse versprochen, die nicht geliefert werden konnten. So war dieses Thema lange Zeit etwas in den Hintergrund getreten, rückt inzwischen jedoch wieder in den Fokus. In ihren einfachsten Varianten können zum Beispiel

Bildverarbeitungsprogramme in Mammografien suspekt Gebiete markieren oder Auswertungsprogramme in Langzeit-EKGs zuverlässig alle Auffälligkeiten entdecken. Eine besonders wichtige und aktuelle Anwendung sind Programme zur ärztlichen Unterstützung in der Onkologie, zum Beispiel "Watson for Oncology" (IBM). Sie sind in der Lage, genetische Informationen aus der Forschung zu durchsuchen und auf die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten abzubilden.<sup>155</sup>

Wissensbasierte Systeme als Assistenten von Ärztinnen und Ärzten werden langfristig auf sehr große Datenbanken zurückgreifen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn genetische Informationen oder, weiter gefasst, das wissenschaftliche Feld der Omics-Technologien in die Diagnose und Therapieplanung miteinfließen. Damit besteht hier ein starker Bezug zum Thema Big Data in der Medizin. Das Einbeziehen genetischer Patienteninformationen kann auch als Endpunkt auf dem Weg zur Individualisierung in der Medizin betrachtet werden (Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie).

Die beschriebenen Software-Pakete haben nicht das Ziel, medizinische Fachkräfte zu ersetzen. Sie sind zu verstehen als Quelle von Zweitmeinungen, die Ärztinnen und Ärzte einholen können, in Zukunft sogar einholen sollten. Sie sorgen dafür, dass eine Eventualität nicht übersehen wird, nur weil sie selten ist oder weil sie im Berufsleben einer Ärztin beziehungsweise eines Arztes noch nicht vorgekommen ist. Darüber hinaus müssen sich die Inhalte der Software-Pakete an den entsprechenden Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften orientieren. Kritische Stimmen befürchten, dass der direkte Arzt-Patient-Kontakt durch die Etablierung solcher Systeme leidet. Messdaten und Bilder werden in ein Software-Paket eingespeist, und heraus kommen die fertige Diagnose und der Therapievorschlag. Kaum ein Entwickler hat dieses Ziel vor Augen. Das Software-Paket soll ein Ratgeber sein, der im Hintergrund arbeitet, wodurch vielleicht sogar mehr Zeit für das Arzt-Patient-Gespräch bleibt. Ein Missbrauch kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die Forschung auf diesem Gebiet ist heute noch weitgehend auf öffentliche Förderung angewiesen. Nur wenige Unternehmen engagieren sich mit eigenen Forschungs- und Entwicklungsprojekten (FuE). Bislang ungeklärt ist auch die Frage der Qualitätssicherung. So ist zu klären, welche Prüfprozeduren ein Software-Paket durchlaufen muss, damit es für den Einsatz am Menschen zugelassen werden kann, und welches publizierte Wissen so sicher ist, dass es in das Software-Paket aufgenommen werden darf.

155 | Vgl. Chen et al. 2016.

## 4.2 Individuelle Patientenmodelle

Unter individuellen Patientenmodellen soll hier verstanden werden, dass der Körper des Menschen und insbesondere seine Funktion durch mathematische Zusammenhänge beschrieben werden, die so weit wie möglich auf die genetisch-biologischen, chemischen und physikalischen Grundlagen zurückgeführt werden (Mathematical Physiology, Virtual Human, Physiome Project).<sup>156</sup> Diese Modelle können unterschiedliche Grade der Detaillierung aufweisen und sich von den Vorgängen innerhalb einer Zelle (Systems Biology) bis hin zum gesamten Körper erstrecken (Multiscale Modeling). Immer werden Teilsysteme des Körpers modelliert und Aspekte, die gerade nicht im Vordergrund stehen, als Randbedingungen eingebracht.<sup>157</sup>

Je mehr Messdaten der individuellen Patientin beziehungsweise des individuellen Patienten bekannt sind, umso besser kann ein allgemeingültiges Patientenmodell an diese angepasst werden. Messdaten können Daten und Biomarker zum genetischen Profil sein, aber auch Bilddaten, Labordaten (In-vitro-Diagnostik) und physiologische Messgrößen.

Computermodelle der Patientin beziehungsweise des Patienten spielen schon heute bei der Planung von Operationen und Interventionen eine wichtige Rolle (siehe Kapitel 2.3). Präoperativ erhobene Bilddaten werden mit Daten zur Gewebedifferenzierung, mit physiologischen, molekularbiologischen und genetischen Daten zusammengefasst, um den Eingriff so gut wie möglich an die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten anzupassen.

Ein anderes Beispiel ist die Modellierung des Herzens.<sup>158</sup> Ausgehend von den unterschiedlichen Herzmuskelzellen und ihren Ionenkanälen wird das Zusammenspiel der Zellen im Herzwertmodelliert, dann das ganze Organ betrachtet und dieses schließlich in den Kreislauf und den Körper eingebettet. Damit kann beispielsweise untersucht werden, wie sich genetisch oder durch Medikamente veränderte Ionenkanäle auf den Herzrhythmus, das EKG und die Pumpfunktion auswirken oder wie sich zum Beispiel durch biventrikuläre Stimulation die Pumpfunktion verbessern lässt.

Es existieren weitere Teilsysteme, in denen die mathematische Modellierung weit vorangeschritten ist.<sup>159</sup> Dazu zählen:

- Neuronen und vernetzte Neuronen bis hin zum Gehirn,
- die Leber,
- Tumoren, ihr Wachstum und dessen Beeinflussung durch Zytostatika und ionisierende Strahlung,
- der Kreislauf des Menschen für die Anästhesie,
- Knochen und Gelenke für die Orthopädie und Chirurgie,
- die Atmung und der Gasaustausch in der Lunge,
- der Zucker-Stoffwechsel für Diabetes-Patientinnen und -Patienten sowie
- der Elektrolythaushalt für Dialyse-Patientinnen und -Patienten.

In der Individualisierten Medizin wird erwartet, dass solche mathematischen Patientenmodelle für eine verbesserte Diagnose immer wichtiger werden. Modelle von Patienten-Teilsystemen ermöglichen es, ganz unterschiedliche Messgrößen zu einem Gesamtbild zusammenzufügen. Genetische Daten und Proteomik (biochemische Biomarker), Labordaten (zum Beispiel Blutbild), funktionelle Daten wie EKG oder Blutdruck (physikalische Biomarker) und Bilddaten (insbesondere funktionelle und biomolekulare Bildgebung) werden zum Gesamtbild eines virtuellen Patienten zusammengeführt. Das Testen einer Hypothese über die richtige Diagnose wird möglich: Passen alle gemessenen Daten zu der ausgewählten Diagnose? Von dem Modell können weitere Messungen vorgeschlagen werden, um zwischen zwei möglichen Diagnosen unterscheiden zu können.

Auch eine individualisierte Therapie kann mit Computermodellen verbessert werden. Mithilfe von mathematischen Modellen kann die eigentliche Ursache einer Erkrankung bekämpft werden, nicht nur das Symptom. Es können verschiedene Therapieoptionen zunächst am virtuellen Patienten durchgespielt werden. Dann können die Folgen betrachtet und bewertet werden. Schließlich kann die aus Patientenperspektive beste Therapieoption ausgewählt werden. Die Durchführung der Therapie, zum Beispiel die Auswahl des geeigneten Medikaments oder der richtige Zugangsweg einer Intervention, kann optimiert werden, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, gleich bei der ersten Therapieauswahl die richtige Entscheidung zu treffen (First Time Right).

Bis es zu diesen Erfolgen kommen kann, sind umfangreiche Forschungsarbeiten nötig. Die Methodik, physiologische Vorgänge mathematisch zu modellieren, muss systematisch verbessert werden. Es müssen viele physiologische Parameter bestimmt werden – darunter Mittelwert und interindividuelle Schwankungsbreite – und insbesondere die Veränderung dieser

<sup>156</sup> | Vgl. Hunter 2016.

<sup>157</sup> | Vgl. Wolkenhauer et al. 2014.

<sup>158</sup> | Vgl. Dössel et al. 2012.

<sup>159</sup> | Vgl. Dössel 2010.



Parameter bei einer Erkrankung auch in ihrem zeitlichen Verlauf betrachtet werden. Die Algorithmen zur schnellen Lösung der komplexen Gleichungssysteme mit einer abschätzbaren Genauigkeit müssen weiterentwickelt werden. Die Zuverlässigkeit der Vorhersagen muss in gewisser Weise quantifiziert und dem Arzt angezeigt werden. Der Austausch von Programmmodulen aus unterschiedlichen Arbeitsgruppen muss verbessert und es müssen weitere Benchmark-Aktionen initiiert werden, in denen unterschiedliche Arbeitsgruppen mit ganz unterschiedlichen Programmpaketen das gleiche Problem simulieren und ihre Ergebnisse vergleichen. Computer-Architekturen gilt es auf diese Anwendung hin zu optimieren. Am National Institute of Health (NIH) in den USA wurde 2003 eine Initiative gestartet, mit der neue Methoden der Modellierung des Körpers erforscht, die Reproduzierbarkeit von Multi-Skalen-Modellen verbessert, eine Datenbank der vorhandenen Computermodelle des Körpers eingerichtet und der Austausch von Modellierungsmodulen gefördert werden.

Für Medizintechnik-Unternehmen ist das verkäufliche Produkt im Bereich Modellierung und Simulation oft nicht klar zu erkennen. Daher ist in dieser Phase eine Forschungsförderung mit öffentlichen Mitteln unbedingt erforderlich.

## 4.3 Big Data

Mit dem Begriff Big Data werden im Allgemeinen alle Daten bezeichnet, die zur Generierung von Wissen und zum Treffen von Entscheidungen genutzt werden können und die folgende Attribute erfüllen:<sup>160</sup>

- **Volume:** Die Datenvolumina sind größer als ein Terabyte (10<sup>12</sup> Byte).
- **Variety:** Es handelt sich um sehr unterschiedliche Datentypen aus unterschiedlichen Quellen, die zu einer Datenbasis zusammengefügt wurden.
- **Velocity:** Benutzerinnen und Benutzer erwarten relativ schnell eine Antwort auf eine Abfrage, trotz beständig wachsender Datenbasis.
- **Veracity:** Die Daten sind vertrauenswürdig und enthalten Angaben über ihre Zuverlässigkeit.
- **Value:** Die Daten ermöglichen durch kluge Nutzung eine Wertschöpfung.

Auch wenn in der Medizin heute durchaus sehr große Datenvolumina entstehen, die aus gesetzlichen Gründen auch über längere Zeit aufbewahrt werden müssen, erfüllen die meisten Daten in der Medizin noch nicht die oben genannten Bedingungen. Bei Elektrokardiogrammen oder Blutwerten handelt es sich um vergleichsweise kleine und homogene Datenvolumina, und auch alle radiologischen Bilder eines Krankenhauses sollte man noch nicht als Big Data bezeichnen.

In den Bereich von Big Data gelangt man, wenn alle Daten (EKG, Blutwerte, Bilder, Abrechnungen) von allen Patientinnen und Patienten einer Klinik oder Krankenhauskette zusammengefasst werden (siehe Kapitel 2.1). Es ist davon auszugehen, dass in Zukunft immer mehr genetische Informationen (Omics-Technologien) hinzukommen, bis hin zum vollständigen Genom aller Patientinnen und Patienten (siehe Kapitel 2.2). Spätestens dann trifft der Begriff Big Data voll zu (siehe Abbildung 5).

Im Bereich der Big Data in der Medizin muss zwischen verschiedenen Daten unterschieden werden:

- Daten, die von Internet- und Mobilfunk-Unternehmen gewonnen werden, beispielsweise weil viele Millionen Menschen eine App nutzen, bei der gesundheitsrelevante Daten anfallen.
- Daten, die in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht wurden.
- Daten, die in einer ärztlichen Umgebung oder mit ärztlicher Begleitung und mit Medizingeräten aufgenommen wurden. Diese Geräte müssen im Übrigen die europäische CE-Kennzeichnung oder das US-Siegel der Food and Drug Administration (FDA) tragen.

All diese Daten weisen Unsicherheiten auf; sie können falsch oder ungenau sein. Allerdings ist der Grad der Unzuverlässigkeit unterschiedlich. In der obigen Aufzählung werden die Daten von oben nach unten immer zuverlässiger, wohingegen die Zahl der Patientinnen und Patienten abnimmt.

Mit Abfragen in diesen Datenbanken kann das medizinische Wissen in Zukunft deutlich erhöht und abgesichert werden. Mit Methoden des Knowledge Engineering und Cognitive Computing können Computer selbstständig neues Wissen aus diesen Daten generieren (siehe zum Beispiel Watson Health), wobei sich die vorliegende acatech POSITION auf die Individualisierung in der Medizin konzentriert.

Mit Big Data und seinen Auswertemethoden kann man in Zukunft:

- die Daten einer individuellen Patientin beziehungsweise eines individuellen Patienten mit den Daten aller anderen Patientinnen und Patienten vergleichen, um Ähnlichkeiten zu nutzen,
- das Wissen aus allen Publikationen der Welt zur Ermittlung der bestmöglichen Therapie für die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten einsetzen,
- das Wissen in einer Internet-Datenbasis auf die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten anwenden, um Ratschläge beispielsweise für eine veränderte Lebensweise zu geben.

Die Konkretisierung dieser Ziele bedeutet zum Beispiel die Entwicklung von Programmen, die auf ein medizinisches Thema wie Onkologie oder Kardiologie zugeschnitten sind und den Arzt in die Lage versetzen, mithilfe der Daten konkrete Patientenfragen zu beantworten. Interessant ist auch die Frage, wie diese Daten für die Verbesserung von Modellierung und Simulation in der Medizin eingesetzt werden können.

Für eine umfassendere Datenakquisition wurden in Deutschland schon einige Projekte in Angriff genommen. Die sogenannten Register lassen erwarten, dass langfristig für einige Krankheitsbilder

gute Daten zur Verfügung stehen werden (metaRegDe). Auch die Nationale Kohorte wird wichtige Daten liefern (NAKO Gesundheitsstudie). In den USA hat Präsident Obama 2015 die „Precision Medicine Initiative“ gestartet, mit der die Individualisierte Medizin weiter vorangebracht werden soll. Teil dieser Initiative, die mit 215 Millionen Dollar für 2016 ausgestattet wurde, ist der Aufbau einer Nationalen Kohorte von mindestens einer Million Bürgerinnen und Bürger der USA, deren genetischer Code, Krankheiten, Lebensweise und Umwelteinflüsse nun erfasst und wissenschaftlich ausgewertet werden (National Institutes of Health).

Voraussetzungen zur Realisierung dieser Möglichkeiten sind:

- die Schaffung technischer und rechtlicher Rahmenbedingungen, welche die Zusammenfassung von vielen unterschiedlichen medizinischen Daten erlauben,
- die Weiterentwicklung der Methoden, mit denen ein Wert aus großen und heterogenen Datenvolumina generiert wird,
- die Klärung der Datenschutzproblematik sowohl informationstechnisch als auch rechtlich,
- die Klärung der Zulassungsproblematik, also der Frage, welche Prüfprozeduren ein solches Daten- und Programmpaket durchlaufen muss, damit es zulässig ist, eine medizinische Entscheidung darauf zu begründen.

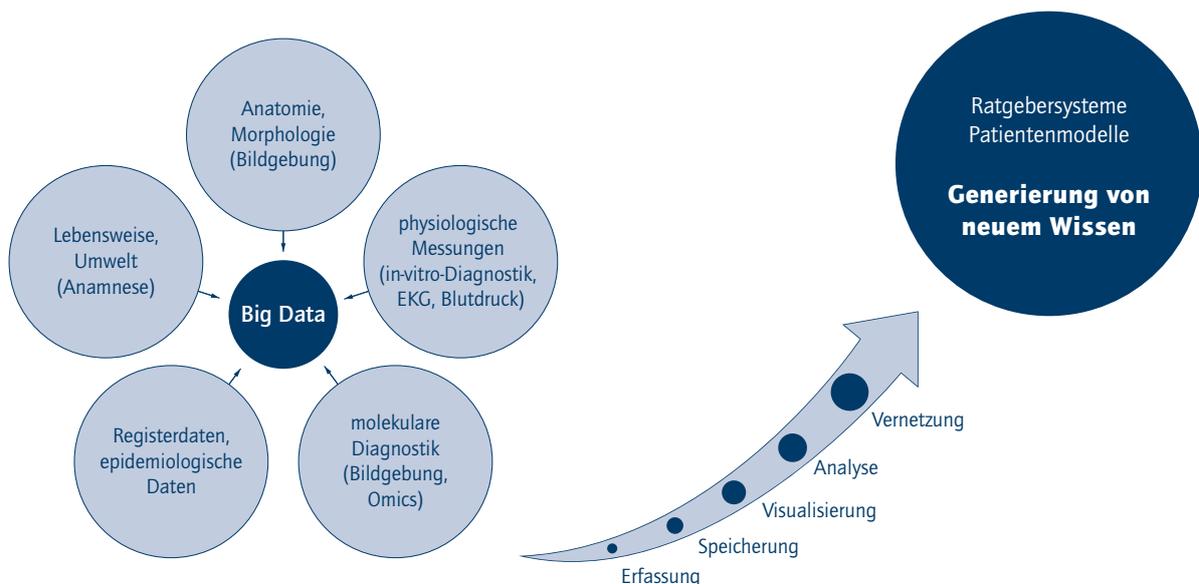
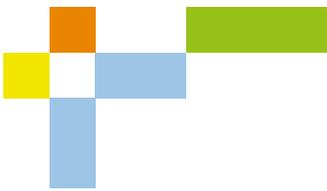


Abbildung 5: Digitale Datenbasis für individuelle Patientenmodelle sowie Informations- und Ratbersysteme (Quelle: eigene Darstellung)



## 4.4 Telemedizin

Telemedizin bedeutet, dass medizinische Patientendaten mithilfe der Kommunikationstechnik an einen anderen Ort übertragen werden, um die Gesundheit einer Patientin beziehungsweise eines Patienten durch eine gezielte Präventionsdiagnostik zu bewahren oder eine Therapie bestmöglich zu begleiten. Dabei werden neben den biologischen Eigenschaften der Patientin beziehungsweise des Patienten auch die individuellen Lebensumstände in die Versorgung miteinbezogen. Die Telemedizin ist damit ein Werkzeug, welches besonders geeignet ist, um die Individualisierte Medizin zu unterstützen und als essenziellen Bestandteil einer patientenorientierten Gesundheitsversorgung zu realisieren. Da in dieser acatech POSITION der Beitrag der Medizintechnik zur Individualisierten Medizin im Vordergrund steht, konzentriert sich dieses Kapitel auf die telemedizinische Betreuung der Patientin beziehungsweise des Patienten (Doc-to-Patient). Die Aspekte der Kommunikation zwischen Ärztinnen und Ärzten im Rahmen von Konsiliardiagnosen (Doc-to-Doc) werden nicht betrachtet.

Bereits vor fünfzig Jahren wurde in Deutschland damit begonnen, Systeme aus der Telekommunikationstechnik für die Übertragung medizinischer Daten einzusetzen. Ursprünglich handelte es sich überwiegend um Daten aus der radiologischen Bildgebung im Sinne von Konsiliardiagnosen und solchen aus der kardiologischen Trainings- und Rehabilitationsmedizin. In der Regel verharrten die eingesetzten Systeme auf der Ebene der Telemetrie, waren bedingt durch die Größe der Bauelemente wenig miniaturisiert und nicht mobil.

Mit dem Aufkommen leistungsfähiger Smartphones und der zunehmend flächendeckenden Versorgung mit mobiler Kommunikation wurden vor zwanzig Jahren verstärkt Bemühungen unternommen, in Kombination mit geeigneten medizinischen Sensoren Vitaldaten von Patientinnen und Patienten an Ärztinnen und Ärzte sowie Dienstleistungszentren zu übertragen.<sup>161</sup> Diese Anstrengungen haben in der Vergangenheit dazu geführt, dass mittlerweile technisch ausgereifte Systeme zur Verfügung stehen, die es den Patientinnen und Patienten ermöglichen, ihre Gesundheit zu überwachen.<sup>162</sup>

Gegenwärtig stehen für eine Reihe risikoassoziierter Vitalparameter (Biomarker) – darunter Blutdruck, Blutgerinnung, Blutzucker, Sauerstoffsättigung, Hydratation, Gewicht, körperliche

Aktivität, Daten aus Elektrokardiogramm oder diversen Biosays – Sensoren zur Verfügung, die ein umfassendes Monitoring zulassen. In Verbindung mit den Kamerasystemen in Mobiltelefonen sind auch komplexe optische Analysemethoden möglich.<sup>163</sup> Es gibt bereits die ersten Prototypen Smartphone-gestützter Systeme für die Ultraschall- und Magnetresonanz-Diagnostik. Auch bei Drug-Delivery-Systemen zeigen sich die Vorzüge telemedizinischer Verknüpfungen, zum Beispiel in der Schmerz- und Tumorthherapie. Verbesserungspotenzial gibt es aber immer noch: Die Messung von Vitaldaten sollte

- komfortabler sein, sodass Patientinnen und Patienten die Messgeräte kaum bemerken,
- bedienerfreundlich sein, sodass Fehlbedienungen ausgeschlossen sind, und
- robuster sein, sodass die Geräte zum Beispiel auch ein Herunterfallen überstehen.

Interoperabilität ist möglich, und entsprechende Schnittstellenstandards sind veröffentlicht, kommen aber häufig nicht zur Anwendung.

Besonders Patientinnen und Patienten in Regionen mit unterdurchschnittlicher Arztdichte, solche mit einem hohen medizinischen Risiko, chronisch Kranke und Personen mit beruflich bedingter hoher Mobilität können von telemedizinischen Versorgungssystemen profitieren. Diese werden die ärztliche Tätigkeit nicht ersetzen, sondern in dem Umfang unterstützend wirken, wie durch die Übertragung von medizinischen Parametern eine Tele-diagnose möglich ist und unter Nutzung des Sprachkanals weitergehende Interventionen eingeleitet werden können.

Die Übertragung telemedizinischer Daten kann zunehmend durch Smartphones oder Tablet-Computer übernommen werden, die durch medizinisch validierte Apps spezifische telemedizinische Mess- und Übertragungsgeräte ersetzen. Probleme bei dieser Entwicklung bereiten unter anderem regulatorische Grenzen – wo dient die App als Wellness-Anwendung, und wo beginnt das Medizinprodukt? Dies schließt auch haftungs- und wettbewerbliche Konsequenzen bei der Nutzung ein. In Europa existieren noch keine klaren Regularien und Zertifikate für die Identifikation einer Medizinprodukte-App im App-Store.<sup>164</sup>

Aktuell verläuft die horizontale Integration telemedizinischer Systeme in die medizinische Versorgung leider gegenläufig zu

161 | Vgl. Friedrich et al. 2009.

162 | Vgl. Köhler et al. 2012.

163 | Vgl. Wolf 2005.

164 | Vgl. Bruining et al. 2014.

deren technischer Leistungsfähigkeit. Ungeachtet der positiven Erfahrungen in Pilotprojekten treten Schwierigkeiten eher bei Fragen der Vergütung, Haftung und der Datensicherheit auf und weniger auf technologischer Ebene. Die Schnittstellen sind gut definiert, die Netzsicherheit ist ausreichend, und Verfahren für einen guten Datenschutz sind verfügbar. So stellt sich die Frage, wie man der Telemedizin zu einer höheren Akzeptanz aufseiten der medizinischen Heilberufe und der zugrunde liegenden Vergütungsstrukturen verhelfen kann. Die Hindernisse für einen Durchbruch sind also weniger technischer als vielmehr regulatorischer Natur.<sup>165</sup>

Was ist zu tun? Neben der längst überfälligen technischen und sektorenübergreifenden IT-Aufrüstung von Arztpraxen und Krankenhäusern müssen die Datensicherheit gewährleistet sowie Arztleistungen und Vergütungssysteme synchronisiert werden. Die nationalen und globalen Chancen für die Telemedizin und deren Wertigkeit sind bereits heute so überzeugend, dass deren praktische Umsetzung zwingend erforderlich ist. Hierbei sind die aktuellen Initiativen zur Einbindung von „Video-Sprechstunden“ in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu begrüßen, sie müssen aber durch technische Lösungen zur Befunderhebung und -übermittlung ergänzt werden, um die Möglichkeiten der Telemedizin jenseits der alleinigen Gesprächsführung nutzen zu können.

### Telemedizinische Versorgung am Beispiel des kardiovaskulären Monitorings

Innerhalb der Telemedizin kommt dem Telemonitoring des Herz-Kreislauf-Systems eine besondere Bedeutung zu, da

- die zugrunde liegenden, oft lebensbedrohlichen Erkrankungen als Volkserkrankungen von immenser medizinischer und wirtschaftlicher Bedeutung sind,
- ein schnelles Reagieren auf Veränderungen des Gesundheitszustandes notwendig ist und
- elektronisch übermittelbare Daten relativ einfach erhoben und verarbeitet werden können.

Für eine individualisierte und präzise Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die kontinuierliche und engmaschige Erhebung von Messwerten bei der Patientin beziehungsweise dem Patienten über längere Zeiträume und unter normalen

Lebensbedingungen jenseits von Arztbesuch oder Krankenhausaufenthalt unabdingbar.<sup>166</sup>

Bereits heute können krankheitsrelevante Daten mit externen Geräten oder Implantaten in Echtzeit erhoben und übermittelt werden. Durch integrierte Datenverarbeitungssysteme wie zum Beispiel das COMES-System kann die Diagnosestellung präzisiert und beschleunigt und bei Zustandsverschlechterung die Vor-Ort-Therapie kurzfristig an die Erfordernisse der einzelnen Patientin beziehungsweise des einzelnen Patienten angepasst werden. Der therapeutische Nutzen derartiger Konzepte wird aktuell in klinischen Studien evaluiert (zum Beispiel Telemedical Interventional Management in Heart Failure II). Jenseits der elektronischen Übermittlung der von Patientinnen und Patienten selbst erhobenen Daten (zum Beispiel Blutdruck, Puls, Befinden) besteht die technologische Herausforderung vor allem in der Entwicklung innovativer Sensorik für Telemonitoring-Applikationen. Nichtinvasive medizinische Messgeräte (zum Beispiel externe Tele-EKG-Eventrekorder) erleichtern die Diagnose unregelmäßig auftretender Herzrhythmusstörungen wesentlich,<sup>167</sup> müssen aber zusätzlich über datenschutzkonforme und sichere Datenübertragungsmodule verfügen. Das invasive Monitoring hingegen setzt das operative Einsetzen permanenter Implantate voraus. Eine Reihe medizintechnischer Produkte, welche primär zu Therapiezwecken implantiert werden (Schrittmacher, Defibrillatoren), enthalten diagnostische Funktionalitäten (zum Beispiel zur Erkennung neuer Herzrhythmusstörungen oder zur Diagnose einer Überwässerung der Lunge durch Impedanzmessung), deren Daten telemedizinisch genutzt werden können.<sup>168</sup> Dies gilt auch für Funktionsdaten permanenter Herzunterstützungssysteme, die früh Hinweise auf lebensbedrohliche Fehlfunktionen geben können (siehe Kapitel 3.2.2). Ein weiteres Beispiel ist das telemetrische Kontrollsystem zur Früherkennung von Abstoßungsreaktionen nach einer Herztransplantation, bei welchem ein speziell adaptiertes Herzschrittmachersystem Veränderungen der Gewebeeigenschaften kontinuierlich aufzeichnet und die Daten elektronisch an das Transplantationszentrum überträgt.<sup>169</sup>

Mittlerweile werden jedoch auch Systeme aus rein diagnostischen Gründen implantiert, zum Beispiel Sensoren zur Pulmonaldruckmessung oder invasive Ereignisrekorder zur Synkopendiagnostik, die übereine telemedizinische Datenübertragungsfunktion verfügen. Erstere werden bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzschwäche in der Lungenschlagader verankert,

165 | Vgl. Wolf et al. 2014.

166 | Vgl. Müller et al. 2011.

167 | Vgl. Anczykowski et al. 2016.

168 | Vgl. Zile et al. 2016.

169 | Vgl. Hetzer et al. 1998.



messen den Druck im Blutgefäß und lassen Rückschlüsse auf die Herzfunktion zu (zum Beispiel CardioMEMS™-System). Die Daten werden von den Patientinnen und Patienten täglich drahtlos ausgelesen und an die Fachärztin beziehungsweise den Facharzt übermittelt. In kontrollierten klinischen Studien konnte so durch schnellere und individualisierte Einstellung der medikamentösen Therapie die Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung um bis zu 48 Prozent gesenkt werden.<sup>170</sup>

Als weiteres Prinzip zeichnet sich das Telemonitoring von Biomarkern in der Diagnose und Verlaufskontrolle von Herzerkrankungen ab. Moderne Biochips ermöglichen die einfache Bestimmung spezifischer biologischer Signalmoleküle aus einem kleinen Blutstropfen (siehe Kapitel 2.2.2. und 2.2.3) und deren telemedizinische Befundübertragung.<sup>171</sup> Hier wird das Point-of-Care-Prinzip der laborchemischen Analyse auf die heimische Situation der Patientin beziehungsweise des Patienten übertragen. Derartige Biomarker existieren bereits für den Nachweis des akuten Herzinfarktes

und die Verlaufskontrolle der schweren Herzschwäche in Arztpraxis und Krankenhaus, sind jedoch noch nicht Teil systematischer telemedizinischer Versorgungsstrukturen.

Die technologische Entwicklung der Sensorik sowie der Übermittlung und Auswertung der Daten ist weit vorangeschritten, es besteht jedoch dringender regulatorischer Handlungsbedarf bezüglich der Datenübertragung (inklusive der Nutzung handelsüblicher Mobilfunkgeräte). Die Kostenübernahme durch Krankenversicherungsträger ist derzeit nicht gewährleistet. Hier sind innovative Ansätze gefragt, da der medizinische Nutzen der Telemedizin nicht immer mit konventionellen Verfahren der evidenzbasierten Medizin abgebildet werden kann.

Zusammengefasst stellt die Telemedizin bei Herzerkrankungen ein Paradebeispiel der Medizintechnik im Dienst einer individualisierten Medizin dar, die neben einer besseren medizinischen Versorgung auch erhebliche Kosteneinsparungen ermöglicht.

170 | Vgl. Abraham et al. 2016.

171 | Vgl. McRae et al. 2016.

## 5 Rahmenbedingungen

Das folgende Kapitel behandelt gesellschaftliche und politische Voraussetzungen, die zum Teil erst noch geschaffen werden müssen, um die Medizintechnik als unverzichtbaren Pfeiler der Individualisierten Medizin zu etablieren. Es werden insbesondere jene Rahmenbedingungen für eine Individualisierte Medizin dargestellt, die einer gesonderten Betrachtung aus dem Blickwinkel der Medizintechnik bedürfen.

### 5.1 Ethische Aspekte

#### Einführung in die Problematik

Eine ethische Analyse der technikbasierten Individualisierten Medizin stellt in mehrfacher Hinsicht eine Herausforderung dar. Dies betrifft die Begrifflichkeit selbst (I) und die Diversität der technologischen Anwendungsfelder (II). Weiterhin sind viele Szenarien medizintechnischer Entwicklungen nur bedingt vorhersehbar (III) und bergen nicht nur Vorteile, sondern auch Risiken bezüglich einer verbesserten Gesundheitsversorgung (IV).

(I) Individualisierte Medizin und mehr noch personalisierte Medizin werden in vielen Ethikbeiträgen kritisch kommentiert. So wird auf die uneinheitliche Definition der Begriffe hingewiesen. Sie werden von verschiedenen Akteuren unterschiedlich weit gefasst und beschreiben deshalb einen unscharf begrenzten Bereich, der so nur schwer zu bewerten ist (für Ausführungen zur Begriffsdefinition siehe Kapitel 1.2). Zudem hat der Begriff selbst ethisch bedeutsame Implikationen, und es hat sich herausgestellt, dass er – je nach Absicht und Einstellung eines Akteurs – mit bestimmten ethisch relevanten Botschaften versehen ist.<sup>172</sup> So wird mit dem Begriff „Individualisierte Medizin“ nicht selten das normative Ideal einer patientenorientierten, maßgeschneiderten Medizin suggeriert, obwohl in vielen Anwendungskontexten tatsächlich eine vielmehr stratifizierende Medizin gemeint ist.<sup>173</sup>

(II) „Individualisierte Medizin durch Medizintechnik“ umfasst sehr unterschiedliche Bereiche – von bildgebenden Verfahren über Implantate und regenerative Therapien bis hin zur Telemedizin. Auch diese Heterogenität des Untersuchungsgegenstands erschwert die medizinisch-ethische Bewertung. So besteht zum

Beispiel bei den regenerativen Therapien vor allem Klärungsbedarf hinsichtlich der Risikobewertung (Reprogrammierung, epigenetisches Gedächtnis) und des moralischen Status von Stammzellen (siehe Kapitel 3.3). Im Bereich der Telemedizin rücken dagegen Fragen der Haftung, der Verantwortlichkeit, der informationellen Selbstbestimmung und der Datensicherheit in den Vordergrund (siehe Kapitel 3.2.3).

(III) Hinzu kommt, dass sich viele technische Anwendungsfelder der Individualisierten Medizin im Frühstadium der Entwicklung befinden, sodass der weitere Fortschritt nur begrenzt vorhersagbar ist.<sup>174</sup> Während etwa die Einsatzbereiche der Telemedizin bereits klar dargestellt werden können, befinden sich zum Beispiel in den Bereichen des Tissue Engineering und der biohybriden Implantate noch viele diskutierte Anwendungsszenarien im Forschungsstadium. Aus ethischer Sicht ist es jedoch bedeutsam, zwischen bereits verfügbaren, technisch zu erwartenden und erhofften Entwicklungen zu unterscheiden. Aus diesem Grund werden derzeit im Bereich der Individualisierten Medizin durch Medizintechnik häufig keine konkreten Anwendungen, sondern mögliche Szenarien als Prognose bewertet. So werden Maßnahmen in ethischer Hinsicht als umso problematischer beurteilt, je unwahrscheinlicher ihr Einsatz ist. Daher ist eine erneute Evaluation im Frühstadium der Anwendung notwendig.<sup>175</sup>

(IV) Ein weiteres methodisches Problem ergibt sich aus der grundsätzlichen Mehrdeutigkeit von Technik. Nicht wenige der neuen (medizin-)technischen Entwicklungen im Bereich der Individualisierten Medizin können je nach Absicht der Verantwortlichen sowohl zum Wohle der Patientin beziehungsweise des Patienten als auch missbräuchlich eingesetzt werden. Dies darf jedoch nicht dazu führen, dass eine neu entwickelte Technologie aufgrund eines bestehenden missbräuchlichen oder manipulativen Potenzials negativ bewertet wird. Besonders häufig thematisiert wird derzeit das Missbrauchspotenzial bei Interventionen am Gehirn als Organ der personalen Identität (Tiefe Hirnstimulation, siehe Kapitel 3.2.2) oder etwa bei Direct-to-Consumer-Tests (siehe Kapitel 2.2.3). Bei Ersteren wird von Kritikern unter anderem auf manipulative Gefahren (Fremdkontrolle, Identitätsverlust) verwiesen, während bei Letzteren unterstellt wird, dass bei der Etablierung der Testverfahren nicht das Patientenwohl, sondern kommerzielle Interessen im Mittelpunkt stehen.

Grundsätzlich ist der Technikgebrauch eine bestimmende Komponente des modernen Lebens. Missbrauchspotenziale sprechen

172 | Vgl. Schleidgen/Marckmann 2013a.

173 | Vgl. Vollmann 2013.

174 | Vgl. Schleidgen/Marckmann 2013a.

175 | Vgl. ebd.; Schleidgen/Marckmann 2013b.



nicht per se gegen die Anwendung der betreffenden Techniken. Vielmehr gilt es, jede neue Technologie auf ihr manipulatives Potenzial und etwaigen Regulierungsbedarf hin zu untersuchen und entsprechende Sicherheitsvorkehrungen zu treffen.

Aus den bisherigen Ausführungen ergibt sich, dass die konkrete ethische Evaluation letztlich von der jeweils betrachteten Medizintechnik und ihrem aktuellen Entwicklungsstand abhängig ist. Gleichwohl lassen sich sowohl auf der Ebene des Individuums als auch auf der gesellschaftlichen Ebene einige grundsätzliche ethische Implikationen ausmachen, die nachfolgend kurz skizziert werden sollen.

### Individualethische Implikationen

Im Themenfeld der Individualisierten Medizin ist grundsätzlich zwischen den drei Anwendungskontexten Forschung, Prognostik/Diagnostik/Prävention sowie Therapie und Rehabilitation zu unterscheiden.<sup>176</sup> In allen drei Bereichen spielen aus ethischer wie rechtlicher Sicht Fragen des Datenschutzes, der Big Data und der informationellen Selbstbestimmung der und des Einzelnen eine maßgebliche Rolle. Sie werden in Kapitel 5.2 (Datenschutz- und persönlichkeitsrechtliche Aspekte) sowie in der gemeinsamen Stellungnahme Individualisierte Medizin ausführlich behandelt,<sup>177</sup> sodass an dieser Stelle lediglich einzelne Aspekte fokussiert werden sollen:

Ein Aspekt ist die Frage des Umgangs mit gesundheitsrelevanten Zufallsbefunden oder Zusatzbefunden, die sich im Kontext einer Forschungsstudie oder im Rahmen einer präventiven oder diagnostischen Maßnahme ergeben können. In Aufklärungsgesprächen sollten Patientinnen und Patienten grundsätzlich auf die Möglichkeit derartiger Befunde hingewiesen werden und nach ausführlicher Information entscheiden, ob eine Aufklärung über etwaige Zusatzbefunde gewünscht ist. Die betreffende Entscheidung hat stets datenschutzrechtliche Implikationen. So können Probandinnen und Probanden nur nach Aufhebung der Anonymität ihrer Proben identifiziert und aufgeklärt werden. Die Aufklärungspraxis wie auch die datenschutzrechtliche Praxis muss sich an diesen Bedingungen orientieren.<sup>178</sup>

Für einen weiteren Aspekt besteht aus ethischer Sicht noch deutlicher Regelungsbedarf: Wie ist zu verfahren, wenn derartige

(Zusatz-)Befunde für dritte Personen (zum Beispiel Familienangehörige) gesundheitsrelevant sind? Hier besteht unter anderem ein Spannungsfeld zwischen dem Recht der Patientin und des Patienten auf Geheimhaltung und dem Recht auf Wissen der betroffenen dritten Person. Ebenfalls abzuwägen sind in diesem Kontext das Recht auf Nichtwissen der Betroffenen und die Aufklärungspflicht der Ärztin beziehungsweise des Arztes.<sup>179</sup>

Ebenso klärungsbedürftig ist die Frage der Eigenverantwortung:<sup>180</sup> Je mehr persönliche Risikofaktoren künftig identifiziert werden können, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass von den Betroffenen eigenverantwortliches Handeln eingefordert wird, da sie durch ihre Lebensweise ihr individuelles Krankheitsrisiko und damit auch die krankheitsbedingten Kosten beeinflussen können (siehe Kapitel 5.6). Eigenverantwortliches Handeln setzt jedoch nicht nur Einsicht in den betreffenden Sachverhalt und Selbstbestimmtheit, sondern auch persönliche Bereitschaft voraus. Aus ethischer Sicht ist es problematisch, Lebensweisen mit negativem Einfluss auf bekannte Krankheitsrisiken gesellschaftlich zu sanktionieren. Vielmehr sollte durch Aufklärung und positive Anreizsysteme, zum Beispiel durch Boni im Bereich der GKV, gesundheitsbewusstes Verhalten gefördert werden.

Ethisch relevant ist zudem die zunehmende Komplexität des Informed Consent: Viele Medizinethiker sehen die Schwierigkeit, eine gänzlich informierte Einwilligung der Patientin beziehungsweise des Patienten zu erhalten, da diese ein umfassendes Verständnis der Erkrankung, aller medizinischen Optionen, der Ursachen und Wahrscheinlichkeiten etc. voraussetzt. Derartige Rahmenbedingungen sind jedoch bei den immer komplexeren Maßnahmen der Individualisierten Medizin kaum noch zu schaffen. Dies fordert nicht nur die aufklärungspflichtigen Ärztinnen und Ärzte heraus, sondern führt nicht selten auch zu einer Überforderung der Patientinnen und Patienten.<sup>181</sup>

Ähnliches gilt für wissenschaftliche Systeme (siehe Kapitel 4.1). Sie unterstützen die Meinungsbildung und Diagnosestellung auf ärztlicher Seite, bergen aber auch die Gefahr, die persönlichen Arzt-Patient-Beziehungen zu beeinträchtigen. Umso wichtiger wird es, dass die Ärztin beziehungsweise der Arzt auf Verständlichkeit, Überschaubarkeit und eine sprachlich wie emotional patientengerechte Vermittlung der komplexen Informationsinhalte achtet.<sup>182</sup>

176 | Vgl. Schleidgen/Marckmann 2013a.

177 | Vgl. Leopoldina/acatech 2014.

178 | Vgl. Winkler et al. 2013.

179 | Vgl. Leopoldina/acatech 2014.

180 | Vgl. Langanke et al. 2013.

181 | Vgl. Wöhlke et al. 2013.

182 | Vgl. Leopoldina/acatech 2014.

## Sozialethische Implikationen

Ein erster gesellschaftlicher Bezugspunkt ist hierbei die gerechte Verteilung der begrenzten finanziellen Ressourcen (siehe Kapitel 5.5). Dieser Aspekt stellt das Gesundheitswesen in Anbetracht des demografischen Wandels vor eine große Herausforderung. Insofern sind alle medizinischen Maßnahmen – insbesondere neue und kostenintensive Entwicklungen, wie sie im Bereich der Individualisierten Medizin anzutreffen sind – auch unter Kostenaspekten auf den Prüfstand zu stellen. Tatsächlich wirft gerade der hohe Investitionsbedarf im Bereich der Individualisierten Medizin wichtige ethische Fragen nach Opportunitätskosten und Prioritätensetzungen im öffentlichen Gesundheitswesen auf.<sup>183</sup>

Zentrale Kriterien bei einer derartigen ethischen Analyse sind neben reinen Kostenaspekten die Zugangsgerechtigkeit und die Patientenorientierung der betreffenden Entwicklungen: Bisher profitieren erst wenige Patientengruppen von der Individualisierten Medizin. Zudem ist die Forschung in diesem Bereich derzeit noch stark industriegetrieben. Dies birgt die Gefahr, dass nicht der medizinische Fortschritt und die Patientin oder der Patient, sondern wirtschaftliche und marktstrategische Erwägungen im Vordergrund stehen. Daher ist es notwendig, den Anteil an unabhängig finanzierter Forschung gegenüber industriegelenkten und finanzierten Projekten zu erhöhen. So kann zum Beispiel verhindert werden, dass Patientinnen und Patienten mit seltenen und finanziell weniger lohnenswerten Erkrankungen gegenüber Patientinnen und Patienten mit häufigen und wirtschaftlich attraktiven Krankheitsbildern benachteiligt werden.

In den Kontext der Zugangsgerechtigkeit gehört auch die Forderung, dass die Angebote der Individualisierten Medizin nicht nur gut informierten, gesundheitsorientierten und solventen Patientinnen und Patienten, sondern auch weniger zahlungskräftigen, schlechter versicherten oder bildungsferneren Schichten offenstehen sollen (siehe Kapitel 5.5).<sup>184</sup> Sozialen Benachteiligungen ist daher frühzeitig entgegenzutreten – das gilt umso mehr, als gesellschaftliche Akzeptanz und Attraktivität der Individualisierten Medizin wesentlich davon abhängen, dass sie gerade die Versorgung benachteiligter Patientengruppen verbessert. Ein prägnantes Beispiel für diese Annahme stellt die Telemedizin dar, die eine lückenlose Versorgung von Patientinnen und Patienten selbst in entlegenen, von der ärztlichen Versorgung weitgehend abgeschnittenen Regionen in Aussicht stellt.

Sozialethisch relevant ist ebenfalls die Frage, ob ein weitreichender Einsatz technikbasierter Individualisierter Medizin die Gesundheitsversorgung langfristig teurer werden lässt oder vielmehr Einsparpotenziale birgt. Pauschale Aussagen können hier nicht getroffen werden, da die technischen Anwendungsfelder und die Entwicklungsstadien zu verschieden sind. Tatsächlich werden derzeit sehr unterschiedliche Modelle künftiger Ereignisse ausgearbeitet.<sup>185</sup> Einige Szenarien gehen von erheblichen Kostensteigerungen durch ein erweitertes Angebot aus. Andere Szenarien prognostizieren, dass immer gezieltere Maßnahmen mit zunehmender Wirksamkeit und maßgeschneiderter Anwendung langfristig zu Kosteneinsparungen führen und somit die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems verbessern werden.

Unstrittig sind indessen die hohen initialen Entwicklungs- und Produktionskosten; unstrittig ist aber auch, dass Kostenanalysen immer die jeweils erzielte Versorgungsqualität mitberücksichtigen müssen. Gerade im Hinblick auf die Versorgungsqualität sind im Übrigen die bestehenden finanziellen Anreizsysteme auf den Prüfstand zu stellen: Wie in Kapitel 5.7 ausgeführt, setzen rein pauschale oder leistungsbezogene Vergütungssysteme falsche Anreize. Aus ethischer Sicht scheint es eher zielführend, die Honorierung an erzielten Behandlungsergebnissen zu orientieren.

Ebenso wesentliche sozialethische Aspekte sind schließlich mögliche Stigmatisierungs- oder Entstigmatisierungseffekte durch Individualisierte Medizin. Kritiker warnen vor Szenarien von „gläsernen“ Bürgerinnen und Bürgern sowie Patientinnen und Patienten, in denen die Ergebnisse prädiktiver Tests sowie begleitende Informationen zur Lebensweise im Versicherungswesen oder in der Arbeitswelt genutzt werden und dort zu Diskriminierungen führen könnten. Dem gegenüber stehen individualisierte technische Interventionen, die beispielsweise durch maßgeschneiderte, unsichtbare Implantate einer Behinderung entgegenzutreten und die soziale Reintegration der Betroffenen fördern.

Sozialethisch kritikwürdig sind dagegen bestimmte Varianten des Self-Testing, namentlich Direct-to-Customer-Tests (siehe Kapitel 2.2.3). Deutlich wird dies mit Blick auf die in weiten Teilen fehlende Einbettung der Tests in einen ärztlichen Beratungskontext; ebenso fraglich ist die Qualitätssicherung derartiger Tests. Gerade die Kombination aus fehlender fachlicher Beratung und ungesicherter Qualitätskontrolle kann zu Problemen führen, wenn falsch positive oder negative Ergebnisse von Patientinnen und Patienten als gesicherte Fakten betrachtet werden und so zu voreiligen Reaktionen oder gar Fehlentscheidungen führen.

183 | Vgl. Vollmann 2013.

184 | Vgl. Wöhlke et al. 2013.

185 | Vgl. Schleidgen/Marckmann 2013a.



## Medizinethische Evaluationen

Wie die bisherigen Anwendungsbeispiele zeigen, kann es im Bereich der Individualisierten Medizin von Medizintechnik keine übergreifend gültigen ethischen Bewertungen, sondern lediglich verfahrensbezogene Evaluationen geben. Diese werden bereits während der Entwicklung einer Technologie und erneut im klinischen Einsatz fallbasiert stattfinden müssen. Für derartige Evaluationen stehen verschiedene Instrumentarien zur Verfügung.<sup>186</sup>

Eine große Bedeutung kommt hierbei einer im Jahr 1991 publizierten Richtlinie des Verbands Deutscher Ingenieure (VDI-Richtlinie 3780) zu. Sie bietet fünf ethisch relevante Kriterien-Cluster (Implikationen für die Persönlichkeit, Implikationen für die Sicherheit, gesundheitliche Implikationen, Umweltqualität, Gesellschaftsqualität), die geeignet sind, normative Probleme auf der gesellschaftlichen und der individuellen Ebene zu erfassen und zu bewerten.

Zu den neueren Bewertungsverfahren gehört das Modell zur ethischen Evaluation sozio-technischer Arrangements (MEESTAR).<sup>187</sup> Mithilfe von sieben Bewertungsdimensionen (Fürsorge, Selbstbestimmung, Sicherheit, Privatheit, Gerechtigkeit, Teilhabe und Selbstverständnis) soll das Untersuchungspersonal in den Stand versetzt werden, ethische Problemfelder einer Technologie zu identifizieren, zu systematisieren und einzuordnen. Die Analyse der Dimensionen führt zu einer differenzierten ethischen Bewertung unter Berücksichtigung der individuellen organisatorischen und sozialen Perspektive der Technikanwendung.

Über die konkrete Technikbewertung und eine grundlegende ethische Sensibilisierung hinaus sollen derartige Instrumentarien dazu dienen, normative Implikationen nicht als Innovationsbarrieren zu begreifen, sondern sie frühzeitig zu identifizieren und entsprechende Lösungsansätze mit dem Ziel eines erfolgreichen und verantwortlichen Technikeinsatzes zu entwickeln. Zusätzlich empfiehlt es sich, die Sensibilität der Akteure für einen verantwortungsvollen Umgang mit normativ heiklen Themenfeldern der Individualisierten Medizin durch Medizintechnik zu fördern. Dies kann zum Beispiel durch regelmäßige Schulungen und Fortbildungen an der Schnittstelle von Technik und Ethik oder durch die Entwicklung von Leitbildern und Leitlinien geschehen.

186 | Vgl. Groß 2013.

187 | Vgl. Manzeschke et al. 2013.

188 | Vgl. Albers 2013.

189 | Vgl. § 291a Sozialgesetzbuch (SGB) V.

190 | Vgl. Weichert 2014.

## 5.2 Datenschutz- und persönlichkeitsrechtliche Aspekte

### Einführung in die Problematik

In der Individualisierten Medizin werden zum Zweck der Stratifizierung von Patientinnen und Patienten in wachsendem Ausmaß unterschiedliche und umfassende Gesundheitsdaten und Parameter benötigt. Auch die Medizintechnik spielt im Zusammenhang mit dem Gesundheitsdatenschutz hierbei eine wichtige Rolle. Neben diagnostischen Verfahren, in denen Patientendaten erstmals erhoben werden (zum Beispiel Bildgebung, NGS), ist auch die datenverarbeitende und -analysierende medizinische Informationstechnologie für eine Individualisierte Medizin von großer Bedeutung. Dies gilt auch für Individualisierte Medizinprodukte, zum Beispiel Prothesen und Implantate. Das Medizinprodukterecht enthält zwar Regelungen zur Sicherheit der Medizinprodukte, doch ist damit lediglich die Funktionsfähigkeit, nicht aber die Datensicherheit abgedeckt. Über § 2 Abs. 4 des MPG wird daher auf die Rechtsvorschriften über Geheimhaltung und Datenschutz verwiesen.

Ferner stellt die zunehmende System- und Technikgestaltung im Gesundheitswesen eine Herausforderung für den Datenschutz dar.<sup>188</sup> Ein wichtiges Beispiel ist hier das kürzlich verabschiedete E-Health-Gesetz, das die bundesweite Einführung einer Telematik-Infrastruktur vorsieht und Gesundheitsdienstleister über die elektronische Gesundheitskarte miteinander vernetzen soll.<sup>189,190</sup>

### Rechtsrahmen für den Schutz von Gesundheitsdaten

Das Datenschutzrecht bezweckt den Schutz natürlicher Personen vor Beeinträchtigungen ihres Persönlichkeitsrechts durch den Umgang mit personenbezogenen Daten.<sup>191</sup> Die Gewährleistung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung – also des Rechts Einzelner, selbst darüber zu entscheiden, wer was wann bei welcher Gelegenheit über sie weiß – ist dabei eine wesentliche Zielvorgabe für den Datenschutz.<sup>192</sup>

Gesundheitsdaten fallen in die Kategorie besonders sensibler Daten,<sup>193</sup> die aufgrund ihres engen Bezugs zum Kernbereich der menschlichen Persönlichkeit ein hohes Schutzniveau erfordern.<sup>194</sup> In Deutschland ist der Schutz von Gesundheitsdaten im

191 | Vgl. § 1 Abs. 1 BDSG.

192 | Vgl. Art. 2 Abs. 1 i. V. m. Art. 1 Abs. 1 Grundgesetz.

193 | Vgl. § 3 Abs. 9 BDSG.

194 | Vgl. Albers 2013.

Allgemeinen im Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) sowie in den Datenschutzgesetzen der Länder geregelt; sie werden jedoch durch fach- und bereichsspezifische Datenschutzregelungen ausgefüllt oder ergänzt, beispielsweise das Gendiagnostikgesetz, Landeskrankenhausgesetze, Krebsregistergesetze und Regelungen aus dem Sozialgesetzbuch. Sofern Gesundheitsdaten im Behandlungsverhältnis anfallen, sind sie zusätzlich durch die ärztliche Schweigepflicht geschützt.<sup>195</sup>

Regelungen zum Schutz von Gesundheitsdaten enthält ebenfalls die europäische Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) zur Harmonisierung des Datenschutzrechts zwischen den Mitgliedstaaten, die aufgrund des Anwendungsvorrangs des Unionsrechts grundsätzlich nationale Vorschriften ersetzt. Für das Gesundheitswesen und die wissenschaftliche Forschung enthält die DSGVO jedoch unter anderem Öffnungsklauseln für nationale Regelungen, die besondere Bedingungen für die Erhebung und Verarbeitung spezieller Kategorien von Daten oder bestimmte Privilegierungen für die Forschung vorsehen können. Einerseits sind auf diese Weise nationale Wertentscheidungen, beispielsweise die gesonderte Regelung der Gendiagnostik durch das Gendiagnostikgesetz, gewährleistet. Andererseits werden die Fragmentierung des Rechtsrahmens durch eine Vielzahl länder- und bereichsspezifischer Einzelgesetze und die daraus resultierende Unübersichtlichkeit der Rechtslage zu einem großen Teil bestehen bleiben.

### Datenschutzrechtliche Probleme der Big-Data-Analytik

Zu den Prinzipien des Datenschutzrechts gehören Datensparsamkeit<sup>196</sup> und Zweckbindung.<sup>197</sup> Das Konzept der Big-Data-Analytik steht in deutlichem Widerspruch zu diesen Grundsätzen, da möglichst viele Daten für zukünftige, unbestimmte Zwecke gesammelt und schon vorhandene Datenbestände für neue Zwecke genutzt werden sollen. Dies betrifft besonders die Erforschung und Nutzung verschiedenster Biomarker im Rahmen der molekularen Diagnostik, welche einen der Grundbausteine der Individualisierten Medizin darstellt.<sup>198</sup>

Insbesondere im Forschungskontext stellt auch die Frage nach der Informiertheit der Einwilligung eine Herausforderung dar, wenn für die Betroffenen kaum mehr absehbar ist, wofür ihre

Daten genutzt werden. Diese Herausforderung zeigt sich insbesondere in der Biobankenforschung und im Zusammenhang mit genomweiten Assoziationsstudien.

Es stellt sich die Frage, ob hier ein sogenannter Broad Consent<sup>199</sup> weiterhin als taugliches Legitimationskonzept für eine selbstbestimmte Entscheidung der Betroffenen betrachtet werden kann. Ist das nicht der Fall, sollte als Konsequenz eine Neukonzeption der Einwilligung in Richtung eines sogenannten Dynamic Consent<sup>200</sup> befürwortet werden, durch welchen Betroffene jederzeit digital auf ihre Einverständniserklärung zugreifen und diese gegebenenfalls modifizieren oder widerrufen können. Dieses Konzept wird derzeit insbesondere für die Nationale Kohorte diskutiert.<sup>201</sup>

### Medizinische Auftragsdatenverarbeitung

Die heutige Routineversorgung ist geprägt durch einen immer größeren Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien. Insbesondere die Erhebung, Speicherung und Auswertung von Patientendaten wird in zunehmendem Maße durch externe Dienstleister vorgenommen (Outsourcing).<sup>202</sup>

Eine Schwierigkeit besteht darin, dass die ärztliche Schweigepflicht dem Outsourcing außerhalb des Krankenhausbereichs engere Grenzen setzt als das Datenschutzrecht.<sup>203</sup> In einigen Landeskrankenhausgesetzen existieren bereichsspezifische Erlaubnistatbestände für eine Auslagerung bestimmter Dienstleistungen. Stellt das Outsourcing nämlich eine Auftragsdatenverarbeitung und keine Funktionsübertragung dar, bedarf es nach Datenschutzrecht für die Weitergabe der Daten an die Auftragnehmer nicht einer erneuten Einwilligung oder einer gesetzlichen Erlaubnis.<sup>204</sup> Dennoch erteilt dieser Paragraph des BDSG nach herrschender Meinung keine Befugnis zur Offenbarung von Daten, die der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, sodass es insoweit einer ausdrücklichen Einwilligung der Patientinnen und Patienten bedarf; dies kann jedoch häufig mit einem großen administrativen Aufwand verbunden sein.

Mit fortschreitender Digitalisierung der Medizin ist damit zu rechnen, dass für die Patientenbehandlung immer spezifischeres (informationstechnisches) Wissen vorausgesetzt wird und auch die Anforderungen an die technisch-organisatorischen Maßnahmen

195 | Vgl. § 203 Abs. 1 Nr. 1 Strafgesetzbuch (StGB).

196 | Vgl. § 3a BDSG, Erwägungsgrund 5 c DSGVO.

197 | Vgl. Erwägungsgrund 5 b, Art. 9 Abs. 1 a DSGVO.

198 | Vgl. Wienke 2014.

199 | Breite Zustimmung bedeutet das Einverständnis einer Probenpende-rin beziehungsweise eines Probenpenders zur langfristigen Lagerung von Biomaterialien und Daten, die für zukünftige, noch unbekannte Forschungsprojekte verwendet werden sollen.

200 | Vgl. Williams et al. 2015.

201 | Vgl. Deutscher Ethikrat 2015 und Deutsches Biobanken-Register 2013.

202 | Vgl. Weichert 2014.

203 | Vgl. Buchner 2013.

204 | Vgl. § 11 BDSG.



zum Datenschutz steigen. Dem werden Ärztinnen und Ärzte allein, ohne informationstechnische Dienstleister, jedoch kaum mehr gerecht werden können. Dementsprechend sollten Datenschutzrecht und ärztliche Schweigepflicht einander angeglichen werden.<sup>205</sup> In Betracht kommt eine Änderung dahingehend, dass auch weisungs- und kontrollgebundene informationstechnische Dienstleister als Gehilfen betrachtet werden können.<sup>206</sup>

## 5.3 Regulatorische Aspekte

### Zertifizierung individualisierter Medizinprodukte

Medizinprodukte dürfen europaweit in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie über eine CE-Kennzeichnung verfügen. Diese darf angebracht werden, wenn die grundlegenden Anforderungen erfüllt sind und das vorgeschriebene Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt wurde. Die grundlegenden Anforderungen sind in den Richtlinien zu aktiven implantierbaren Medizinprodukten<sup>207</sup>, In-vitro-Diagnostika (IVD)<sup>208</sup> und sonstigen Medizinprodukten<sup>209</sup> festgelegt und fokussieren insbesondere die technische Sicherheit und Leistung, die Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller sowie die Darstellung eines angemessenen Risikomanagements. Zudem muss die medizinische Leistung im Sinne der Zweckbestimmung durch eine klinische Bewertung von Medizinprodukten oder eine Leistungsbewertung von IVD nachgewiesen werden. Eine Nutzenbewertung ist für das CE-Zeichen nicht erforderlich (siehe Kapitel 5.4).

Ein wesentliches Kriterium für die Wahl eines Konformitätsbewertungsverfahrens ist das potenzielle Risiko bei Anwendung eines Medizinprodukts, von dessen Einstufung der Umfang der Beteiligung einer akkreditierten Prüf- und Zertifizierungsstelle abhängt. Sind Medizinprodukte für einzelne, namentlich bekannte Patientinnen und Patienten individualisiert, stellen sie laut MPG Sonderanfertigungen dar. Diese müssen nicht mit einem CE-Kennzeichen versehen sein, das Inverkehrbringen erfordert jedoch ebenfalls die Erfüllung sämtlicher relevanter grundlegender Anforderungen und die Durchführung des diesbezüglichen Konformitätsbewertungsverfahrens.

Dabei stellt die Qualitätssicherung bei individuell angefertigten Medizinprodukten eine besondere Herausforderung dar. Ein Sonderfall sind die ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products). Im Falle Individualisierter Medizintechnik würden Tissue-engineerte Produkte sowie entsprechende Kombinationsprodukte

(Kombination aus ATMP- und Medizinproduktanteil) unter diese regulatorische Behandlung fallen.<sup>210</sup> Hierbei erfolgt eine Zulassung als Arzneimittel durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Die European Medicines Agency (EMA) koordiniert die zentralisierten Zulassungen für ATMP.

Die EU-Kommission veröffentlichte im Jahr 2012 Vorschläge für neue EU-Verordnungen über Medizinprodukte und IVD, die unter anderem vor dem Hintergrund des Skandals um die PIP-Brustimplantate mittlerweile in Umfang und Tragweite deutlich erweitert wurden. Sowohl das EU-Parlament als auch der Europäische Rat haben zu diesen Dokumenten eine größere Anzahl von Änderungsvorschlägen erarbeitet und veröffentlicht, auf deren Basis im Oktober 2015 der europäische Trilog zwischen Kommission, Parlament und Rat begonnen hat. Im Ergebnis wurden die Verordnungstexte im Frühjahr 2017 sowohl vom Parlament als auch vom Rat angenommen, und sie treten zwanzig Tage nach Veröffentlichung im Amtsblatt in Kraft. Der Geltungsbeginn der meisten Regelungen für Medizinprodukte ist auf drei Jahre nach Inkrafttreten festgelegt, bei IVD beträgt die Frist fünf Jahre. Ein vorgezogener Geltungsbeginn gilt unter anderem für verschiedene Vorschriften zu Benannten Stellen und zur Einrichtung einer Koordinierungsgruppe Medizinprodukte (MDCC). Insbesondere ist in den neuen Verordnungen vorgesehen, die Arbeit der Benannten Stellen zusätzlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen zu unterwerfen und ihre Entscheidungen bei Produkten der Risikoklasse III sowie bei Implantaten teilweise in einem zusätzlichen Verfahren von einer europäischen Expertengruppe überprüfen zu lassen.

Darüber hinaus soll die Patientensicherheit durch zusätzliche Maßnahmen in den Bereichen Vigilanz und Marktüberwachung, zum Beispiel durch den Ausbau der europäischen Datenbank für Medizinprodukte (EUDAMED) und eine stärker koordinierte Risikobewertung durch die Mitgliedstaaten, sowie Rückverfolgbarkeit und Transparenz, zum Beispiel durch die Einführung einer einmaligen Produktnummer, erhöht werden. Auch bei der Genehmigung multinationaler klinischer Prüfungen von Medizinprodukten sind erweiterte Verfahren vorgesehen, die jeweils von einem Mitgliedstaat koordiniert werden sollen und sich stärker an die entsprechenden aktuellen Regularien im Arzneimittelbereich angleichen. Es ist davon auszugehen, dass diese Maßnahmen zu einer weiter verbesserten europäischen Abstimmung sowohl zwischen den nationalen Behörden als auch mit den Herstellern führen werden. Gleichzeitig werden sie auf beiden Seiten Veränderungen mit sich bringen, die in der Praxis auch mit höheren Aufwänden bei der Umsetzung einhergehen können. Zum

205 | Vgl. Buchner 2013.

206 | Vgl. § 203 Abs. 3 StGB.

207 | Vgl. 90/385/EWG, Anhang I.

208 | Vgl. 98/79/EG, Anhang I.

209 | Vgl. 93/42/EWG, Anhang I.

210 | Vgl. EG-Verordnung 1394/200.

Beispiel hat das vorgesehene neue Klassifizierungssystem bei IVD für eine wesentlich größere Gruppe von Produkten die Beteiligung einer Benannten Stelle zur Folge.

Als Reaktion auf den Skandal um die PIP-Brustimplantate verabschiedete die EU-Kommission im Jahr 2012 außerdem einen Aktionsplan. Die in der Folge erlassene Durchführungsverordnung über die Benennung und Beaufsichtigung Benannter Stellen ist mit einer stärkeren Kontrolle auf europäischer Ebene verbunden, die unter anderem bereits in Form sogenannter Joint Audits Benannter Stellen durch Behörden mehrerer Mitgliedstaaten umgesetzt wurde. Die ebenfalls veröffentlichte Empfehlung zu Audits und Bewertungen durch Benannte Stellen adressiert vor allem das Problem der teilweise unterschiedlichen Anwendung der Bestimmungen zur Konformitätswertung in den EU-Mitgliedstaaten.

Insgesamt ist festzustellen, dass sich die regulatorische Behandlung von Medizinprodukten zunehmend an die Regelungen im Arzneimittelbereich annähert und damit teilweise auch komplexer, zeit- und kostenintensiver wird. Dies bedeutet auch für Medizinproduktehersteller eine Umstellung sowie teilweise steigenden Aufwand und ein höheres wirtschaftliches Risiko. Insbesondere für kleine und mittelständische Unternehmen in diesem Markt ist dies angesichts ihrer limitierten finanziellen Kapazitäten mit besonderen Herausforderungen verbunden. Doch auch für Forschungseinrichtungen, die im Zuge des Technologietransfers den Unternehmen FuE-Ergebnisse zuliefern, wird es immer wichtiger, Aspekte der späteren Konformitätsbewertung als Medizinprodukt bereits frühzeitig in die Forschungsarbeiten zu integrieren. Besondere Herausforderungen ergeben sich bei Kombinationsprodukten an der Grenze zwischen Medizinprodukt und Arzneimittel.

Das Inverkehrbringen von Medizinprodukten und in diesem Zusammenhang die Regulierung der mit Medizinprodukten verbundenen Sicherheits- und Leistungsanforderungen stehen in engem Zusammenhang mit der Sicherheit, besonders von Patientinnen und Patienten. Dieser Aspekt gilt umso mehr für individualisierte Medizinprodukte, wenn diese durch unterschiedliche Komponenten (zum Beispiel technisch, biologisch, pharmazeutisch) gekennzeichnet sind. Eine Flankierung von FuE-Fördermaßnahmen durch eine gezielte Aufbereitung und Bereitstellung regulatorischer Informationen könnte den Transfer Individualisierter Medizintechnik in den Markt auch in dieser Hinsicht nachdrücklich verbessern. Es wäre im Sinne der Förderungsnachhaltigkeit weiterhin empfehlenswert, bei zukünftigen Förderbekanntmachungen die Einbeziehung der regulatorischen

Anforderungen schon während der Entwicklung zu fordern und den entsprechenden Kompetenzaufbau verpflichtend zu machen.

## 5.4 Nutzenbewertung

Vor ihrer Einführung in die medizinische Versorgung werden medizintechnische Methoden und Medizinprodukte über die CE-Kennzeichnung hinaus einer umfassenden medizinischen Bewertung bezüglich einer verbesserten Patientenversorgung in Diagnostik oder Therapie unterzogen (siehe Kapitel 5.3). In Abhängigkeit von der sogenannten Risikoklasse sind durch die europäische Medizinprodukterichtlinie verschiedene Verfahren für die klinische Bewertung vorgeschrieben. Für Produkte der höheren Risikoklassen sind dies in der Regel klinische Studien oder eine vergleichende Bewertung, wenn es sich nicht um ein neues Produkt handelt, sondern nur um Modifikationen bei unverändertem Grundprinzip.<sup>211</sup>

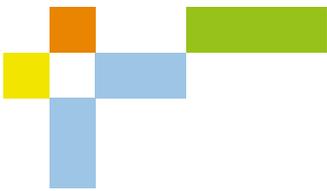
Als Standard der Nutzenbewertung wird die prospektive randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) verwendet. Sie ist grundsätzlich auch mit Medizinprodukten machbar; der praktischen Durchführung stehen jedoch häufig Probleme im Weg. Dazu gehören unter anderem lange Beobachtungszeiten zum Beispiel zur Beurteilung von Standzeiten bei Implantaten, die mehrere Jahrzehnte betragen können, die Schwierigkeit der Verblindung und Randomisierung oder die mangelnde Bereitschaft der Patientinnen und Patienten, „alte“ Produkte zu nutzen.

Eine unterstützende Funktion können hierbei klinische Medizinproduktregister haben, da sie eine umfassende Datenerhebung während der stufenweise kontrollierten Einführung von Medizinprodukten sowie eine intra-individuelle Vergleichsbeurteilung ermöglichen. Hierzu existieren Positionen unter anderem der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik.<sup>212</sup>

Grundsätzlich setzen diese Verfahren eine Vergleichbarkeit von zwei Patientengruppen voraus, deren sonstige Unterschiede sich durch eine ausreichend große Zahl an Probandinnen und Probanden aufheben. Damit wird jedoch der Grundgedanke der Individualisierten Medizin aufgehoben, der auf die patientenspezifische Behandlung und dadurch auf bessere Behandlungsergebnisse abzielt. Da die Grundgesamtheit im Extremfall  $n = 1$  ist, können Vergleichsstudien im klassischen Sinn zur Nutzenbewertung oftmals nicht durchgeführt werden.

211 | Vgl. 93/42/EWG.

212 | Vgl. DGCH/DGBMT 2015.



Eine Zwischenstellung nimmt die Stratifizierung ein, bei der Untergruppen von Patientinnen und Patienten anhand von Differenzierungsmerkmalen aus der Grundgesamtheit gebildet werden. Der Vergleich der Behandlungs- oder der diagnostischen Ergebnisse erlaubt eine vergleichende klinische Nutzenbewertung. Beispielhaft seien hier vorgefertigte Implantate genannt, die sich hinsichtlich Größe und Bauart unterscheiden und die so ausgewählt werden, dass sie zum Beispiel den individuellen anatomischen Gegebenheiten einzelner Patientinnen und Patienten bestmöglich gerecht werden.

Für diagnostische oder therapeutische Konzepte der Individualisierten Medizin stehen Bewertungsmethoden zurzeit nur eingeschränkt zur Verfügung. Denkbar ist ein intra-individueller Vergleich zweier Verfahren oder Produkte, die bei derselben behandelten Person simultan oder sukzessive zum Einsatz kommen. Dieser Ansatz ist jedoch bei invasiven Verfahren nur begrenzt realisierbar, ebenso wie bei Verfahren und Produkten mit langer Beobachtungszeit.

Eine mögliche Alternative ergibt sich durch das Hinzuziehen von Patientenmodellen, die eine Prädiktion des Ergebnisses bei diagnostischen und therapeutischen Verfahren erlauben. Durch einen Vergleich mit dem tatsächlich erzielten Ergebnis kann für die individuelle Patientin beziehungsweise den individuellen Patienten eine Nutzenbewertung vorgenommen werden. Dieses Vorgehen setzt allerdings validierte Patientenmodelle mit ausreichender Spezifität und Realitätstreue voraus, die jedoch nur für wenige klinische Fragestellungen vorliegen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die klinische Nutzenbewertung für den Einsatz von medizintechnischen Verfahren und Produkten im Hinblick auf die Individualisierte Medizin aufgrund des Mangels an ausreichend validierten Methoden derzeit nur unzureichend möglich ist. Damit lassen sich die grundlegenden Voraussetzungen für die Einführung in die klinische Versorgung nur bedingt erfüllen. Aus diesem Grund sind geeignete Verfahren zu entwickeln und zu validieren sowie allgemein akzeptierte Parameter und Kriterien für die klinische Nutzenbewertung zu definieren.

Die grundsätzlich bestehende Problematik der langen Zeiträume für die klinische Bewertung im Vergleich zu den kurzen Innovationszyklen von Medizinprodukten wird durch die Individualisierte Medizintechnik noch verschärft.

## 5.5 Gesundheitspolitische Aspekte

Die Gesundheitspolitik in Deutschland definiert sich im Wesentlichen als Säule der Sozialpolitik und bewegt sich damit in ihrer legislativen Funktion im Rahmen des Sozialgesetzbuchs. Dieses Gesetzeswerk, zusammen mit den damit verbundenen untergesetzlichen Regelungen, definiert im Kern die Produkte und Dienstleistungen, die in Deutschland durch die GKV erstattet werden können. Teile der Gesundheitspolitik bewegen sich auf der nationalen Ebene, indem durch gesetzliche Regelungen und parlamentarische Initiativen die Rahmenbedingungen für einen Erhalt und auch eine Weiterentwicklung des Gesundheitssystems gestaltet werden. Hierzu zählen beispielsweise die Finanzierungsbedingungen der Kostenträger und die Zusammenarbeit mit Politikbereichen wie der Forschungs-, der Wirtschafts- und der Finanzpolitik. Andere Teile der Gesundheitspolitik sind stark föderal geprägt, insbesondere auf der Versorgungsseite des Gesundheitssystems, also betreffend Krankenhäuser sowie Kassenärztinnen und -ärzte. Hier sind die Sozialministerien im Sinne einer Fachaufsicht und in Form infrastruktureller Planungen politisch zuständig.<sup>213</sup>

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), der als oberstes Selbstverwaltungsorgan über die Erstattung von ambulanten Leistungen (GKV Leistungskatalog) entscheidet, beeinflusst damit stark die Art und Weise, wie die knappen Ressourcen im System verteilt werden. Diese Festlegung erfolgt über stabilisierte Prüfverfahren und einen politischen Entscheidungsprozess im G-BA-Plenum, in dem die wesentlichen Anspruchsgruppen in sogenannten Bänken vertreten sind.<sup>214</sup> Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erhält vom G-BA Aufträge für Studien zur Nutzenbewertung, der Medizinische Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen bekommt Aufträge für Gutachten zum Nutzen neuer medizinischer Verfahren und Arzneimittel vom GKV-Spitzenverband.

Vor diesem Hintergrund ist es die Aufgabe der Gesundheitspolitik, bei prinzipiell begrenzten Ressourcen eine ausgewogene Balance zwischen verschiedenen und teilweise entgegengesetzten individuellen Interessen und dem Gemeinwohl herzustellen. Die große Herausforderung für die medizintechnikbasierten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen der Individualisierten Medizin besteht darin, dass zu wenig Empirie als Evidenzbasis generiert werden kann, um eine allgemeine Verteilung von Budget-Elementen zu rechtfertigen. Die in den Sozialsystemen zugrunde gelegte versicherungsmathematische Logik, welche

213 | Vgl. Gerlinger/Rosenbrock 2014.

214 | GKV, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Patientenvertreter (beratend).

Durchschnittskosten einem durchschnittlichen Nutzen gegenübergestellt, wird durch individualisierte Ansätze medizinischer Interventionen unterminiert (siehe Kapitel 5.4).<sup>215</sup>

Insofern wird eine Anpassung der gesundheitspolitischen Rahmenparameter diskutiert, beispielsweise eine Annäherung an das britische System, das auf dem Prinzip qualitätskorrigierter Lebensjahre (Quality Adjusted Life Years, QALYs) beruht, für die ein jährliches Höchstbudget vereinbart wird. Allerdings besteht kein Zweifel, dass eine individuelle Budgetierung zwangsläufig zu einer Rationierung von Leistungen führt; das wird in Deutschland in einem übergreifenden Konsens bislang abgelehnt. In der geltenden Logik müsste der erhöhte Aufwand für eine Individualisierung der Intervention mit einem signifikant erhöhten Nutzen für Patientinnen und Patienten sowie möglichst auch für das Gesamtsystem einhergehen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn eine weitere Eskalation der Kosten im Sinne einer Sekundärprävention vermieden wird. Gleichwohl ist dieser Effekt bei kleinen Populationsgruppen oder gar bei der individuellen Patientin beziehungsweise dem individuellen Patienten nur schwierig abschätzbar, sodass eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses immanent ist.<sup>216</sup>

Das beitragsfinanzierte Gesamtbudget der GKV, der neunzig Prozent aller Deutschen angehören, wird in den zuständigen Krankenkassen kameralistisch verwaltet. Das bedeutet, dass kostenorientierte Überlegungen zu Investitionen, die eine heutige kostenintensive Maßnahme über den Zeitwert der vermiedenen späteren Kosten gegenfinanziert, nicht systemimmanent sind. Dies ist bei medizintechnikbasierten Interventionen im Vergleich zu arzneimittelbasierten Interventionen problematisch, da die meisten Kosten im zeitlichen Verlauf dieser Maßnahmen gleich zu Beginn anfallen, wohingegen eine chronische Therapie mit Arzneimitteln oftmals einen konstanten und damit budgetär einfacheren Verlauf aufweist.

Seit einigen Jahren streben Kostenträger und in der Folge der Gesetzgeber stärker danach, die Vergütung neuer medizintechnischer Verfahren und Produkte von einer vorherigen systematischen Nutzenbewertung abhängig zu machen (siehe Kapitel 5.4). Diesem Ansatz liegt die Prämisse zugrunde, dass der bisher erreichte Stand der biomedizintechnischen Versorgung im Prinzip ausreichend und im internationalen Vergleich sehr hoch sei. Eine weitere Expansion insbesondere der solidarisch finanzierten Kosten sei nur dann statthaft, wenn damit zugleich ein zusätzlicher Nutzen für die einzelne Patientin beziehungsweise den

einzelnen Patienten oder die Solidargemeinschaft verbunden sei. Diese Entwicklung, die beispielhaft mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) zu einem Paradigmenwechsel für die pharmazeutische Industrie führte, wird durch internationale Trends und Skandale, bei denen viele Patientinnen und Patienten durch minderwertige oder falsch indizierte medizintechnische Produkte zu Schaden kamen, befördert.

Um individualisierte medizintechnische Verfahren und Produkte für eine bessere Gesundheitsversorgung flächendeckend nutzen zu können, müssen Lösungen gefunden werden, um diese Produkte im Gesundheitssystem zu verankern und im Markt bezahlbar zu machen. Denkbar wäre es, den Kostenträgern zu ermöglichen, einen Teil ihres unternehmensspezifischen Budgets für diese Interventionen auszugeben. Weiterhin scheint es geboten, auch bei den medizintechnischen Verfahren über die Rahmenbedingungen und die Weiterentwicklung der gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen nachzudenken, wie es bereits bei der Companion Diagnostic – allerdings nicht abschließend – erfolgt ist. Sowohl die Industrie als auch die klinische Wissenschaft sollten der Gesundheitspolitik ausreichend valide Argumente liefern können, damit das regulatorische Umfeld weitestgehend innovationsfreundlich gestaltet werden kann.

## 5.6 Ökonomische Aspekte

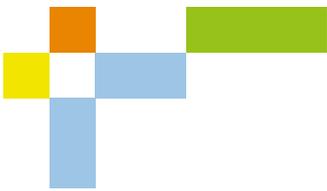
### Infrastrukturen für Bildung, Forschung und Wissenstransfer

Im Bereich der Medizintechnik sind in Deutschland die Infrastrukturen für Bildung, Forschung und Wissenstransfer grundsätzlich vorhanden, um in den kommenden Jahren eine erfolgreiche Innovationstätigkeit im Sinne der Individualisierten Medizin ermöglichen zu können. Die öffentliche Finanzierungsbasis für die Grundlagenforschung zur Medizintechnik wird von einigen Fachleuten als solide eingeschätzt (insbesondere von EU, Bundes- und Landesministerien, Universitäten, Deutscher Forschungsgemeinschaft, Max-Planck-Gesellschaft, Leibniz-Gemeinschaft, Fraunhofer-Gesellschaft, Helmholtz-Gemeinschaft etc.). Verbesserungspotenzial gibt es jedoch in der Ausbildung hochqualifizierter Fachkräfte, deren hinreichende Verfügbarkeit eine wichtige Voraussetzung für medizintechnische Innovationen für die Individualisierte Medizin darstellt. Insbesondere die Verzahnung der medizinisch-klinischen mit den ingenieurwissenschaftlich-technischen Inhalten ist dabei wichtig.<sup>217</sup>

215 | Vgl. Parkinson et al. 2012.

216 | Vgl. Schönermark 2015.

217 | Vgl. VDE 2012.



In der Forschung besteht ebenfalls noch Potenzial für eine bessere Zusammenarbeit entlang der Wertschöpfungskette. Zudem ist die Kooperation zwischen Unternehmen, Forschungseinrichtungen und Kliniken verbesserungswürdig. Auf dieses Defizit zugeschnittene Programme der Forschungsförderung könnten entsprechende Anreize für Kooperationen schaffen. Im Bereich der Individualisierten Medizin entsteht darüber hinaus oft der Bedarf an einer verstärkten Interaktion der Industriezweige Medizintechnik und Pharma. Ein dringender Anlass für ein öffentliches Förderprogramm ergibt sich daraus allerdings angesichts der Eigenverantwortung der Unternehmen für die Entwicklung entsprechender Initiativen nicht.

## Anreize und Regulierung

Während die angesprochenen Infrastrukturen die maßgebliche Basis für Inventionen bestimmen, ist die zentrale Grundlage für die private Entwicklung innovativer Medizinprodukte deren erfolgreiche Vermarktung.<sup>218</sup> Das deutsche Gesundheitswesen ist jedoch reguliert, und seine Ausgestaltung spiegelt die Skepsis gegenüber Marktkräften wider (siehe Kapitel 5.3). Die erfolgreiche Vermarktung individualisierter Medizinprodukte und Verfahren hängt hierzulande insbesondere davon ab, ob die GKV als maßgeblicher Finanzierungsträger die entsprechende neue Leistung in den Leistungskatalog aufnimmt und adäquat finanziert. Hierbei muss insbesondere zwischen Leistungen aus dem ambulanten und dem stationären Sektor unterschieden werden.<sup>219</sup>

Im ambulanten Sektor gilt das Verbot mit Erlaubnisvorbehalt, das heißt, der G-BA entscheidet über die Aufnahme eines medizintechnischen Produkts oder Verfahrens in die Regelversorgung. Er prüft dabei, inwiefern das Produkt für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung geeignet ist. Der Entscheidungsprozess zur Aufnahme in den Leistungskatalog sowie die konkrete Erstattung sind mit erheblichen Unsicherheiten für die Anbieter individualisierter Medizinprodukte und Verfahren verbunden. Da die Produkte häufig nur kleine Patientenzahlen betreffen und erhebliche Forschungs- und Entwicklungskosten anfallen können, sind die Anbieter auf hohe Erstattungspreise angewiesen. Die GKV werden hohe Preise aber nur akzeptieren, wenn die Anbieter einen Nutzensgewinn gegenüber bestehenden Verfahren mit klinischen Studien nachweisen können. Ein wissenschaftlicher Nachweis des Nutzens individualisierter Produkte wird jedoch kostenintensiv und methodisch sehr anspruchsvoll sein (siehe Kapitel 5.4). Dies wird insbesondere für kleinere Anbieter eine große Herausforderung darstellen.

Im stationären Bereich steht die Erstattung von individualisierten Medizinprodukten und Verfahren vor kleineren Hürden. Es gilt die Erlaubnis mit Vorbehalt, das heißt, innovative Medizinprodukte werden im Rahmen von Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups, DRG) so lange finanziert, bis sich der G-BA gegen ihre Zulässigkeit ausspricht. Lässt sich ein neues Medizinprodukt nicht über DRGs abbilden, können Unternehmen eine Zwischenfinanzierung im Rahmen der Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) beantragen. Zunehmende finanzielle Knappheit führt aber auch im stationären Sektor dazu, dass der Nachweis eines Langfristnutzens von Medizinprodukten immer wichtiger wird.

Zusammenfassend lässt sich daher festhalten, dass die Rahmenbedingungen für eine Erstattung individualisierter Medizinprodukte und Verfahren in Deutschland komplex und wenig transparent sind. Die Vergütungspraxis ist darüber hinaus Gegenstand regelmäßiger Diskussionen. Insgesamt ist die Medizinproduktentwicklung für Unternehmen aufgrund der Komplexität und Unsicherheit der Regulierungspraxis mit hohen Risiken verbunden. Diese Risiken können dazu führen, dass Ideen und Konzepte nicht weiterverfolgt werden und daher nicht bei den Patientinnen und Patienten ankommen.

## Anreize und Wettbewerb

Die Gesundheitspolitik hat in den vergangenen Jahren die Rahmenbedingungen für den Wettbewerb der Krankenkassen als wichtigen Treiber für neue Ideen und Innovationen verbessert. So besteht die Möglichkeit, dass sich durch Modellvorhaben nach § 63 Sozialgesetzbuch (SGB) V, durch Verträge der integrierten Versorgung nach § 140 SGB V oder im Rahmen der Erstattung von Hilfsmitteln aus Anbietersicht Chancen für weniger restriktive Finanzierungsbedingungen ergeben. Zudem könnte mit Fortschreiten der Individualisierten Medizin der einzelnen Patientin und dem einzelnen Patienten eine zunehmende Verantwortung (auch bei Finanzierungsfragen) zukommen. Damit würden sich neue Märkte für private Akteure ergeben.

## Versorgungsstrukturen und Kosten auf Systemebene

Es ist zu erwarten, dass individualisierte Medizinprodukte die Gesamtkosten auf Systemebene erhöhen werden (siehe Kapitel 5.1). Zum einen werden die nachgefragten Mengen steigen, da viele Patientinnen und Patienten, für die zuvor keine oder kaum eine Behandlungsmöglichkeit bestand, die Chance auf

218 | Vgl. VDE 2010.

219 | Vgl. SVR-Gesundheit 2014.

eine zielgenau(er) und damit effektive(re) Therapie erhalten werden. Zum anderen werden die Preise steigen, da die verschiedenen Therapien häufig nur kleine Patientengruppen betreffen. Auf diese kleinen Gruppen müssen jedoch die mengenunabhängigen FuE-Kosten umgelegt werden.

Darüber hinaus wird Individualisierte Medizin zu erheblichen Veränderungen in den Bereichen Personal, Struktur, Ablauf und Organisation der Leistungserbringung, in der Übernahme von Kosten und im Patientenverhalten führen.<sup>220</sup> Die individuelle Eigenverantwortung wird gestärkt und die Komplexität von Behandlungen weiter zunehmen. Private Zuzahlungen werden wichtiger und die Anfahrtswege zu hochspezialisierten Expertinnen und Experten länger. Während zunehmende Eigenverantwortung den Wettbewerb privater Akteure als Treiber für Innovationen stärkt, sind aufgrund der wachsenden Komplexität erhöhte Anstrengungen für die notwendige Markttransparenz erforderlich. Patientenberatung durch vertrauenswürdige Beratungsinstitutionen, zum Beispiel die Stiftung Warentest oder das Patientenportal des IQWiG, sind mögliche Instrumente. Und schließlich wird sich die Politik neuen Gerechtigkeitsfragen stellen müssen.

## 5.7 Ergebnisorientiertes Gesundheitssystem

Während in den vorherigen Kapiteln der Status quo des deutschen Gesundheitssystems beschrieben wurde, werden in diesem Kapitel die Möglichkeiten eines grundsätzlichen Paradigmenwechsels bei der Refinanzierung von Gesundheitsleistungen skizziert. Die Gesundheitssysteme weltweit stehen vor der Herausforderung, steigende Kosten zu bewältigen. Bis zum Jahr 2050 werden – zum ersten Mal in der Geschichte – Seniorinnen und Senioren im Alter von über 60 Jahren gegenüber Kindern im Alter von unter 15 Jahren in der Mehrzahl sein.<sup>221</sup> Gleichzeitig steigt die Inzidenz von chronischen Erkrankungen signifikant an, und die Kosten verbesserter medizinischer Diagnostik und Therapie bis hin zur Individualisierten Medizin werden höher. Bei stetig steigender Lebenserwartung werden sich diese Trends absehbar verstärken, was eine erhebliche finanzielle Belastung für die Gesundheitssysteme zur Folge haben wird.

Studien der letzten Jahre zeigen, dass die größte Verbesserungsmöglichkeit der Effizienz in klinischer und ambulanter Versorgung nicht darin besteht, einzelne Bausteine der Versorgung als

Preiseinheiten zu vergüten. Vielmehr muss sichergestellt werden, dass die Qualität der Ergebnisse (Outcomes) von Diagnostik und Therapie betont wird. Es geht also um die richtigen Interventionen, durchgeführt auf die richtige Art und Weise, mit Blick auf die patientenrelevanten Maßstäbe einer langfristig verbesserten Lebenserwartung und Lebensqualität. Vergütungssysteme pro Leistung und ohne ausreichende Gewichtung der Behandlungsergebnisse schaffen keine Anreize für eine hochwertige und evidenzbasierte Ausübung von Medizin und den effektiven Einsatz innovativer Technologien.<sup>222</sup>

Diese Beobachtungen werden gestützt durch den dokumentierten Mangel an Übereinstimmung mit Behandlungsrichtlinien (Best Practice Guidelines) – und das trotz der Tatsache, dass die EbM bereits seit Jahrzehnten ein zentraler Bestandteil medizinischer Ausbildung ist. Ebenfalls zu beobachten ist eine schlechte Koordination zwischen einzelnen Versorgungsketten (siehe Kapitel 5.6). Eine wichtige strukturelle Herausforderung liegt weiterhin in dem bisher zu schwachen Fokus auf Prävention im Verhältnis zu Behandlung und dem fragmentierten Angebot von Versorgung, bei dem an vielen einzelnen Standorten zu viele Interventionen mit zu geringer Effizienz und Outcome-Evidenz durchgeführt werden.

Ausgehend von der Finanzkrise der achtziger und neunziger Jahre fokussierten sich erste Anstrengungen, die Produktivität in der Gesundheitsversorgung zu steigern, auf Modelle, wie sie in der produzierenden Industrie erfolgreich gewesen waren. Modelle wie DRGs, die feste Summen je erbrachte Diagnostik- und Behandlungsleistung nach Katalog vergüten, schienen zunächst geeignet, die Kosten pro Leistungseinheit möglichst gering zu halten – analog zu Modellen in güterproduzierenden Industrien.

Dabei ist selbstverständlich darauf zu achten, die richtigen präventiven Maßnahmen zu fördern, da natürlich nicht jede präventive Maßnahme ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweist.

Dies lässt jedoch außer Acht, dass es sich bei der Gesundheitsversorgung nicht primär um eine prozessbasierte Herstellungsindustrie handelt. Ferner werden durch Fee-per-Service-Modelle die Möglichkeit zur flexiblen Anpassung an neue Erkenntnisse, die proaktive Aufnahme von technologischen und prozeduralen Innovationen sowie die gesamtheitliche Betrachtung von individuellen Versorgungsabläufen häufig verhindert. Diese DRG-orientierte Finanzierung kann zu Fehlentwicklungen in der ärztlichen Versorgung führen.

220 | Vgl. Greiner/Knittel 2011.

221 | Vgl. Statistisches Bundesamt 2006.

222 | Vgl. Lawyer et al. 2014.



Der Fokus auf Übereinstimmung mit Prozessabläufen anstelle von Behandlungsergebnissen führt dazu, dass die derzeitige Umsetzung von EbM unter Vergütungsmodellen wie DRG die Aufnahme von effektiven Versorgungsprotokollen und Technologien eher verzögert. Zudem wird das klinische Personal hinsichtlich Autonomie- und Innovationsstreben entmutigt, und es werden verstärkt Ressourcen in bürokratischen Prozessen gebunden.

### **Merkmale eines an der Ergebnisqualität orientierten Gesundheitssystems (EoG)**

Ein nachhaltiges Gesundheitssystem erfordert ein patientenzentriertes, auf das Behandlungsergebnis fokussiertes, individualisiertes Versorgungsmodell. Die Definition von Produktivität nach Menge ausgeführter Leistungen pro Zeit- oder Kosteneinheit ist hier inadäquat. Die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sowie die Erfahrung und die Fähigkeiten der klinischen Teams bestimmen, wie gut ein klinisches Ergebnis im Verhältnis zu den aufgewendeten finanziellen und personellen Mitteln ausfällt. Die Behandlungsergebnisse können als die Definition des Healthcare Value gesehen werden – Ergebnisse, die für Patientinnen und Patienten und ihre Lebensqualität relevant sind, im Verhältnis zu den hierfür verbrauchten Ressourcen. Individualisierte Medizin im Sinne der vorliegenden acatech POSITION ist ein wichtiger Baustein für ein ergebnisorientiertes Gesundheitssystem: Nur ein in besonderer Weise individualisiertes Behandlungskonzept kann zu einem Ergebnis führen, welches die Patientin beziehungsweise der Patient am Ende als positiv bewertet.

Die Grundlage für ein EoG müssen breit akzeptierte, standardisierte Qualitätsmaßstäbe darstellen. Dazu zählen Behandlungsergebnisse, die an jeweilige Krankheitsbilder und relevante Populationssegmente angepasst sind, sowie die Einbindung von Patienten-Feedback zur Datenerhebung bezüglich dieser Maßstäbe. Aktuell verwendete Verfahren zur Nutzenbewertung zielen eher auf einen im statistischen Mittel zu erwartenden Nutzen ab, während hier der reale, an der individuellen Patientin beziehungsweise dem individuellen Patienten erzielte Nutzen im Vordergrund steht. Es gibt bereits ein Instrument zur sektorübergreifenden, kostengünstigen und gerechten Erfassung von Behandlungsergebnissen, das sogenannte Patient Reported Outcome Measurement (PROM). Dieses mit international validierten und an einzelne Krankheitsbilder angepassten Fragebögen funktionierendes Feedback-System wird von Patientinnen und Patienten im Allgemeinen sehr positiv und mit großer Teilnahmebereitschaft aufgenommen. Das International Consortium for Health Outcomes hat sich unter anderem der

Erarbeitung entsprechender Standards für einzelne Erkrankungen mit internationalen Expertengruppen verschrieben.<sup>223</sup>

Ein transparentes Veröffentlichen solcher einheitlichen, standardisierten Ergebnisse pro Krankheitsbild könnte nicht nur objektive Informationen für Patientinnen und Patienten bieten, sondern ebenfalls einen positiven Wettbewerb zwischen Einrichtungen befördern, der einen Schlüssel zu mehr Effizienz und somit Kostenreduktion bei gleichzeitigem Fokus auf Qualitätserhalt darstellt.

In einem EoG könnten dann, eingeteilt nach Krankheitsbildern, klinische Maßstäbe des Behandlungserfolgs genutzt werden, um Zentren exzellenter Versorgung zu identifizieren. Dies kann als Basis dafür dienen, Patientenkontingente proportional auf Zentren mit besseren Resultaten zu verteilen. Die Betrachtung der Abläufe in solchen Exzellenzzentren erlaubt es wiederum, Innovationen und Best Practices zu identifizieren. Systematisches, kontinuierliches Erheben und Monitoring von Maßstäben der Behandlungsergebnisse erlaubt es Klinikern ebenfalls, alte und neue Methoden als Teil klinischer Routine zu implementieren und auf ihre Effizienz zu überprüfen. Der medizinische Fortschritt wäre damit in die Finanzierung dynamisch und ergebnisrelevant miteinbezogen. Die digitale Aufarbeitung der Patientendaten unter adäquaten Datenschutzbedingungen, am besten über die Klinikaufenthalte hinaus und unter systematischer Einbeziehung der ambulanten hausärztlichen Versorgung, ist für ein solches System besonders im Interesse der Patientinnen und Patienten notwendig.

Die Vergütung im Gesundheitssystem sollte in einem solchen EoG vor allem so aufgebaut sein, dass Anreize für einen Fokus auf Ergebnisse und Qualität in der gesamten Versorgungskette geschaffen werden; bei jetzigen Modellen ist oft das Gegenteil der Fall. Ganzheitliche Versorgungswege, die ein Mitdenken von der Prävention bis zum Langzeitergebnis anregen, sollten als gebündelte Versorgungsmodelle gefördert werden. Diese Modelle können einzelne Fee-per-Service-Komponenten enthalten und Pharma- und Medizintechnikunternehmen dazu ermutigen, auf breiterer Ebene zur Verbesserung von Qualität in der Versorgung beizutragen – durch verbesserte Ergebnisse, das Angebot von Behandlungssystemen oder eine allgemeine Kostenreduktion für die Patientinnen und Patienten.

Translationale Forschung sowie die Aufnahme neuer Technik und Methodik würden systematisch befördert, wenn Kliniken aktiv nach Innovationen suchten, die ihnen helfen könnten, ihre Behandlungsergebnisse zu verbessern. Eine wachsende Menge an

223 | Vgl. Maus et al. 2014.

empirischen Daten bezüglich der Behandlungsergebnisse bei einem breiten Einsatz eines EoG würde essenzielle Informationen für Individualisierte Medizin sowie höhere Sicherheit und Effizienz in der Patientenversorgung bieten. Solche Modelle beschränken sich nicht auf technisch hoch entwickelte Länder, sondern sind genauso relevant in sich entwickelnden Nationen mit in der Entwicklung begriffenen Gesundheits- und Wirtschaftssystemen.

Ein EoG (Value-Based Healthcare) böte einen zukunftsweisenden Ansatz, der Anreize schafft für alle Beteiligten, über die Bereitstellung ihrer spezifischen Komponenten hinauszudenken und so zu einer ganzheitlichen und effizienten, auf die individuelle

Patientin und den individuellen Patienten und ihre Behandlung zentrierten Medizin und deren Vergütung beizutragen.<sup>224</sup> Durch moderne Entwicklungen in Wissenschaft und Forschung, den medizinischen Fortschritt in Diagnostik und Therapie, die Chancen der individualisierten Medizin und den demografischen Wandel ist ein Umdenken auch in der Finanzierung der Gesundheitssysteme und den damit verbundenen Anreizen für zukünftige Entwicklungen dringend geboten. Der Aufbau eines EoG fördert einen holistischen Ansatz unter Einbeziehung des gesamten Ablaufes von Diagnostik und Therapie bei einer patientenorientierten Medizin und wird langfristig die Qualität und die Finanzierbarkeit der ärztlichen Versorgung verbessern.



## 6 Handlungsempfehlungen

Die Medizintechnik unterstützt eine individualisierte medizinische Versorgung, da sie oftmals erst eine Diagnostik und Therapie ermöglicht, welche die biologischen Merkmale einzelner Patientinnen und Patienten sowie ihrer Erkrankung präzise darstellt und berücksichtigt. Die vorliegende acatech POSITION beschreibt anhand verschiedener Technologie-Schwerpunkte den Beitrag der Medizintechnik für Individualisierte Medizin. Dies betrifft besonders

- die biomarkerbasierte Stratifizierung durch Bildgebung und In-vitro-Diagnostik,
- die erhöhte Präzision im Operationssaal mithilfe bild-, computer- und robotergestützter Systeme,
- die Entwicklung maßgeschneiderter Prothesen und Implantate und
- die integrierte und intelligente Nutzung von Forschungs- und Patientendaten durch eine digitalisierte Medizin.

Würden die Fortschritte der Medizintechnik in diesen Bereichen besser genutzt, könnte damit die Basis für weitere Verbesserungen der Gesundheitsversorgung zum Wohle der Patientinnen und Patienten geschaffen werden. Ansätze dazu betreffen zwei Handlungsebenen:

Die Medizintechnik kann dem Prozess der Forschung und Entwicklung von individualisierten Medizinprodukten sowie deren Translation in die klinische Versorgung starke Impulse geben. Mittels speziell entwickelter Verfahren kann sie zudem dabei helfen, den Nutzen dieser spezifischen Medizinprodukte für die Patientinnen und Patienten zu bewerten. Doch um diese Möglichkeiten in ihrer ganzen Breite ausschöpfen zu können, müssen die

entsprechenden ökonomischen, rechtlichen und institutionellen Rahmenbedingungen erst noch geschaffen werden.

Die Medizintechnik kann darüber hinaus durch ihren Fokus auf die einzelne Patientin beziehungsweise den einzelnen Patienten zu einer gesteigerten Qualität und einer verbesserten Struktur der Versorgung beitragen. Derartige übergreifende Fortschritte werden sich nur durch eine entsprechende strukturbegleitende Forschung des Gesundheitswesens identifizieren lassen. Doch auch hier besteht erheblicher Reformbedarf, um diesen Beitrag in der Gesundheitsversorgung zuzulassen und dessen statistische Erfassung und Bewertung zu erlauben. Angesichts der vielfältigen Vorbehalte, die mittlerweile im gesellschaftlichen Diskurs gegenüber neuen Techniken und den damit möglicherweise verbundenen Risiken offenbar werden, gilt es zudem, die Öffentlichkeit zu informieren und sie in diesen Prozess der Weiterentwicklung und der begleitenden wissenschaftlichen Systemanalyse der Gesundheitsversorgung miteinzubeziehen.

Die folgenden Handlungsempfehlungen stellen einen Leitfaden für die Politik- und Gesellschaftsberatung bereit.

### 6.1 Grundlagen für den Einsatz Individualisierter Medizin

Der Beitrag der Medizintechnik zu einer verbesserten Gesundheitsversorgung nach dem Konzept der Individualisierten Medizin wird zukünftig in vielen Bereichen nur in Verbindung mit einer Digitalisierung in der Medizin ausgebaut werden können. Im Folgenden werden daher einige Ansätze skizziert, durch die der Prozess der Digitalisierung der Medizin vorangetrieben werden könnte. Daraus abgeleitet wird die Entwicklung von Patientenmodellen sowie Informations- und Ratgebersystemen für eine individualisierte Diagnostik empfohlen. Schließlich wäre es äußerst wichtig, die Voraussetzungen für die Herstellung und Anwendung individualisierter Medizinprodukte in der Therapie zu verbessern.

## Handlungsempfehlung 1: Digitalisierung in der Medizin

**acatech empfiehlt die bedarfsorientierte Weiterentwicklung und Implementierung der Digitalisierung in der Medizin als eine der zentralen Voraussetzungen für den Einsatz der Individualisierten Medizin. Dies gilt insbesondere für Ansätze, welche die Verknüpfung von Gesundheitstechnologien mit Informations- und Kommunikationstechnologien stärken. Die Schaffung einer nationalen Datenbank durch zentrale Förderungsschwerpunkte ermöglicht in diesem Zusammenhang einen effizienten Datenaustausch für Forschungs- und Behandlungszwecke sowie eine verbesserte Nutzenbewertung.**

Adressaten:

Gesetzgeber/Ministerien (BMBF<sup>225</sup>), medizintechnische Forschungseinrichtungen (unter anderem Fraunhofer-Gesellschaft, Helmholtz-Gemeinschaft, Leibniz-Gemeinschaft), Forschungsgemeinschaften (DFG<sup>226</sup>, Stiftungen), Fachgesellschaften (wissenschaftlich, AWMF<sup>227</sup>), Kostenträger (GKV, PKV<sup>228</sup>), Anwender (DKG<sup>229</sup>, VUD<sup>230</sup>, Bundesärztekammer), Patientinnen und Patienten (Selbsthilfeeinrichtungen)

Die Implementierung der Individualisierten Medizin als Gesundheitsversorgungskonzept wird durch die zunehmende Digitalisierung in der Medizin befördert. Die Medizintechnik trägt hier einerseits zur Erhebung medizinischer Daten im Rahmen einer präzisen Diagnostik bei. Andererseits sind medizintechnikbasierte Therapiemaßnahmen ebenso wie die Prognose, Nachsorge und Rehabilitation heute kaum noch ohne die Analyse digitaler Daten möglich. Dies betrifft bild-, computer- und robotergestützte Operationen ebenso wie die Herstellung individualisierter Medizinprodukte oder die Nutzung telemedizinischer Optionen. Die bei der Datenerhebung entstehenden großen Datenmengen (Big Data) können dabei nur mithilfe der Informatik durch leistungsfähige Hard- und Software genutzt werden, um die medizinische Versorgung zum Wohle der Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Um das Potenzial der medizinischen Daten erschließen zu können, muss zunächst die momentan noch sehr heterogene Struktur medizinischer Patientendatensätze hinreichend standardisiert werden. Nur so können die Daten für Big-Data-Analysen und einen Cloud-basierten Datenaustausch genutzt werden.

Weiterhin muss eine entsprechende Infrastruktur bereitgestellt werden, um die im Rahmen individueller Behandlungsprozesse entstehenden Daten zu verarbeiten, zu analysieren, zu speichern und sie sektorenübergreifend in ambulanten und stationären Versorgungseinrichtungen zur Verfügung zu stellen. Dies beinhaltet auch den Zugriff auf eine große Zahl vergleichbarer Patientendatensätze und Referenzdatensätze, wie sie zum Beispiel im Rahmen der Gesundheitsstudie Nationale Kohorte erhoben werden.

Darüber hinaus muss diese Datensammlung den aktuellen medizinischen Wissensstand widerspiegeln. Hierzu zählen nicht zuletzt die Perspektiven der Systembiologie mit den Omics-Technologien und der aktuelle Kenntnisstand zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen.

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, sollte eine zentrale nationale Datenbank zur standardisierten und anonymisierten Archivierung von Forschungsdaten und diagnostischen wie therapeutischen Patientendaten eingerichtet werden. Diese Datenbank sollte durch ein Medizinproduktregister ergänzt werden, das es nach seiner Einführung schritthaltend mit den Entwicklungen auszubauen gilt.

Mit der Einrichtung einer solchen Datenbank sind nicht nur technische, sondern insbesondere auch persönlichkeits- und datenschutzrechtliche Herausforderungen verbunden. Daher sollte der Prozess durch ein nationales Gremium mit Expertinnen und Experten der Bereiche Informatik und Recht unterstützt werden, welches neben der standardisierten Datenarchivierung auch geeignete und transparente datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen zur gesetzlichen Umsetzung entwickeln muss.

225 | Bundesministerium für Bildung und Forschung.

226 | Deutsche Forschungsgemeinschaft.

227 | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

228 | Gesetzliche und Private Krankenversicherungen.

229 | Deutsche Krankenhausgesellschaft.

230 | Verband der Universitätsklinika Deutschlands.



## Handlungsempfehlung 2: Patientenmodelle und Ratgebersysteme

**acatech empfiehlt die systematische Entwicklung und den Ausbau von Patientenmodellen, wissensbasierten Informations- und Ratgebersystemen sowie deren konsequente Erprobung und Validierung anhand von fachspezifischen Leitfäden in allen medizinischen Disziplinen.**

Adressaten:

Medizintechnische Forschungseinrichtungen, Forschungsgemeinschaften (DFG), Fachgesellschaften (AWMF), Anwender (DKG, VUD, Bundesärztekammer)

Die rasch zunehmende Menge an Daten aus Forschung und medizinischer Diagnostik sowie die daraus abgeleiteten Therapieoptionen lassen sich nicht mehr in das Erfahrungswissen von Ärztinnen und Ärzten sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern integrieren. Vielmehr sind all diese Informationen oft nur noch mithilfe der Bio- und Medizininformatik in vollem Umfang nutzbar. Daten, die durch eine präzise Diagnostik erhoben wurden, können für eine individuelle Diagnosestellung, abgeleitete therapeutische Optionen sowie eine individuelle Prognose des Heilungsverlaufs zum Zweck einer verbesserten Gesundheitsversorgung analysiert werden. Dazu sind individuelle Patientenmodelle sowie wissensbasierte Informations- und Ratgebersysteme erforderlich, die computergestützt eine Fülle an diagnostischen Parametern analysieren und mit vorhandenem Wissen assoziieren können. Eine zukunftsweisende Strategie ist die Entwicklung wissenschaftlich fundierter Auswertungsalgorithmen. Diese können in der klinischen Routine modularisiert genutzt werden, um ein Patientenmodell zu entwickeln, das an die individuellen diagnostischen Anforderungen angepasst ist.

Zusätzlich muss ein Leitfaden konzipiert werden, der es erlaubt, die Validität der Methoden zur Datenerhebung und -analyse sowie die Validität der Daten selbst zu beurteilen. Ebenso müssen die Therapieempfehlungen der Ratgebersysteme validiert werden, um die behandelnde Ärztin beziehungsweise den behandelnden Arzt und die Patientin beziehungsweise den Patienten durch gesicherte Informationen bei der gemeinsamen, individuell abgestimmten Therapieauswahl zu unterstützen. Dabei reicht es nicht aus, diesen Leitfaden einmalig zu erstellen. Vielmehr muss er auf Basis zeitnah bereitzustellender, valider Forschungs- und Studiendaten dynamisch an neue technische

Entwicklungen und an den aktuellen wissenschaftlichen und medizinischen Kenntnisstand angepasst werden.

Um diese Anforderungen an Patientenmodelle sowie Informations- und Ratgebersysteme zu erfüllen, ist die eng verzahnte, intersektorale Zusammenarbeit von Gesundheits-, Ingenieurs- und Informationswissenschaften unabdingbar. Zudem werden Leistungserbringer sowie Patientinnen und Patienten die Anwendbarkeit und den erfassten Nutzen der Systeme nur dann bewerten können, wenn diese unter Einbeziehung aller beteiligten Akteure ergebnisoffen und modellhaft eingeführt, erprobt und transparent analysiert werden.

## Handlungsempfehlung 3: Herstellung individualisierter Medizinprodukte

**acatech empfiehlt die Erforschung neuer Materialien sowie Produktionstechniken und Konzepte zur Herstellung individualisierter Medizinprodukte, insbesondere von Implantaten als technische oder biologische therapeutische Unikate.**

Adressaten:

Medizintechnische Forschungsgemeinschaften und Industrie, Gesetzgeber/Ministerien (BMBF, BMG<sup>231</sup>, BMWi<sup>232</sup>), Forschungsgemeinschaften (DFG, Stiftungen)

Die Medizintechnik ermöglicht eine Individualisierung der Medizin nicht nur durch innovative Methoden zur individualisierten Diagnostik, sondern wesentlich auch durch individualisierte Medizinprodukte. Nach dem Konzept der Stratifizierung werden Patientinnen und Patienten anhand präziser Diagnostik einer bestimmten therapeutisch relevanten Untergruppe zugeordnet. Auf Basis dieser Zuordnung kann dann ein geeignetes therapeutisches Medizinprodukt ausgewählt werden. Die Individualisierte Medizin ermöglicht darüber hinaus die patientenspezifische Maßschneidung von Medizinprodukten, sogenannten therapeutischen Unikaten, zum Beispiel im Bereich der Implantate. In diesem Zusammenhang gilt es, innovative Produktionstechniken wie additive Fertigungsverfahren zu nutzen und weiterzuentwickeln sowie Konzepte der Herstellung unter Verwendung diagnostischer Daten- und Patientenmodelle zu etablieren. So stellt die produktionstechnische Beherrschung individueller biologischer Dynamik im Herstellungsprozess biohybrider Implantate eine besondere Herausforderung dar.

231 | Bundesministerium für Gesundheit.

232 | Bundesministerium für Wirtschaft und Energie.

Erforderlich ist dabei eine Anpassung regulatorischer Bestimmungen für die Zulassung (siehe Kapitel 5.2), unter Umständen auch für die Produktion, sowie die Berücksichtigung von Skaleneffekten zum Beispiel durch Modularisierung. Mit dieser Handlungsempfehlung wird allerdings nicht die öffentliche Finanzierung individualisierter Medizinprodukte oder gar deren staatliche Produktion gefordert. Es geht vielmehr darum, gute Rahmenbedingungen für die Produktion und auch eine Verlässlichkeit/Planbarkeit hinsichtlich der Finanzierung zu schaffen. Die (Teil-)Finanzierung bestimmter Pilotprojekte und Experimente durch die öffentliche Hand ist damit zwar nicht ausgeschlossen, wäre aber durch ein überzeugend nachzuweisendes gesamtwirtschaftliches Interesse zu begründen, wenn sie wegen hoher externer Unsicherheiten nicht von privaten Innovatoren bereitgestellt wird.

## 6.2 Prozess der Innovation

Die Medizintechnik ist ein eigenständiger Forschungsbereich, der durch transdisziplinäre und sektorenübergreifende Forschungs- und Entwicklungsarbeit in enger Zusammenarbeit mit der medizintechnischen Industrie und der Medizin gekennzeichnet ist. Nur unter für diese spezielle Struktur geeigneten Rahmenbedingungen kann die erfolgreiche Translation der Forschungsergebnisse in innovative Medizinprodukte für den klinischen Routineeinsatz gelingen. Diese Rahmenbedingungen umfassen die Berücksichtigung spezifischer Translationsprozesse und Verfahren zur Konformitäts- und Nutzenbewertung. Darüber hinaus ist eine gezielte und umfassende koordinierte Forschungsförderung geboten. Öffentliche Förderprogramme sollten dabei jedoch grundsätzlich eine Eigenverantwortung der Unternehmen für die Entwicklung entsprechender Initiativen einfordern.

### Handlungsempfehlung 4: Translation durch Kollaboration

**acatech empfiehlt die Förderung der Translation durch die Etablierung von Kollaborationen zwischen Forschungs-, Industrie- und Klinikpartnern vergleichbarer Exzellenz. Als Plattform sind regionale Translationszentren geeignet,**

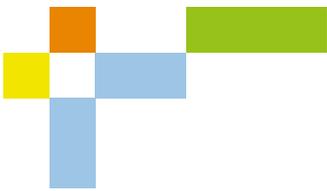
**welche die Verwertung von Forschungsergebnissen für die Individualisierte Medizin auf dem Gebiet der Medizintechnik entscheidend verbessern, den Eingang in die medizinische Versorgung beschleunigen und das wirtschaftliche Potenzial nutzen können.**

Adressaten:

Gesetzgeber/Ministerien (BMBF, BMG, BMWi), medizintechnische Forschungseinrichtungen und Industrie, Anwender (DKG, VDU)

Damit der Transfer von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in klinisch anwendbare Methoden für eine individualisierte Diagnostik und Therapie gelingen kann, ist die enge Verzahnung zwischen Forschungseinrichtungen, medizintechnischer Industrie und klinischer Anwendung unverzichtbar. Nur durch diese vertikalen Translationsprozesse lassen sich technische Lösungsansätze bedarfsorientiert entwickeln und zum Wohle der Patientinnen und Patienten realisieren. Ziel dieser Kollaboration sollte es sein, bereits in der frühen Konzeptphase und entlang der gesamten medizintechnischen Wertschöpfungskette adäquate Strukturen für gleichwertige Partnerschaften auf Augenhöhe zwischen Forschung, Industrie und Kliniken zu etablieren. Das Spektrum der einzubindenden Akteure umfasst dabei private und universitäre Forschungseinrichtungen, Start-ups sowie kleine und mittlere Unternehmen genauso wie Großunternehmen, aber auch entsprechende Kompetenzträger in den Kliniken.

Ferner können durch interdisziplinäre Kollaborationen im Sinne einer horizontalen Translation innovative Produkte für den klinischen Einsatz erfolgreicher realisiert werden. Im Bereich individualisierter regenerativer Therapien und biohybrider Implantate zeigt sich, wie wichtig dabei insbesondere die Stärkung der Kollaboration zwischen Medizintechnik, Biotechnologie und Pharmazie ist. Der Politik kommt hier nicht zuletzt die Aufgabe zu, dort Plattformen für den Austausch zu schaffen, wo sie aufgrund von Informationsproblemen oder anderen von den Akteuren nicht zu beeinflussenden Hemmnissen nicht von selbst zustande kommen. Dies soll jedoch in keinem Fall die Eigeninitiative der Akteure ersetzen.



## Handlungsempfehlung 5: Wirksamkeits-, Qualitäts- und Nutzenbewertung

acatech empfiehlt die Etablierung eines nationalen Gremiums, bestehend aus Vertretern der Forschung, der medizintechnischen Industrie und der klinischen Medizin sowie regulatorischen Behörden und Ausschüssen. Dieses Gremium hat den Auftrag, geeignete Kriterien sowie Leitlinien für die Wirksamkeits-, Qualitäts- und Nutzenbewertung individualisierter medizintechnischer Verfahren und Produkte zu entwickeln, einschließlich der klinischen Prüfung.

Adressaten:

Regulatorische Behörden und Ausschüsse (BfArM<sup>233</sup>, G-BA<sup>234</sup>, IQWiG<sup>235</sup>, PEI<sup>236</sup>), medizintechnische Forschungseinrichtungen und Industrie, Fachgesellschaften (AWMF), Gesetzgeber/Ministerien (BMBF, BMG, BMWi), Anwender (DKG, VUD, Bundesärztekammer)

Im Rahmen der Einführung der Individualisierten Medizin in die Gesundheitsversorgung sind für medizintechnische Verfahren und Produkte neue spezifische Methoden der Konformitätsbewertung (mittels CE-Zeichen) und Nutzenbewertung erforderlich. Die klassischen Methoden der Evidenzbewertung heben auf statistische Durchschnitte ab, allen voran kontrollierte Zufallsexperimente (RCTs). Diese Methoden stoßen an ihre Grenzen, wenn die betrachteten Zielparameter (Biomarker) auf der individuellen Ebene definiert werden müssen und ihr Zielerreichungsgrad daher nur auf der individuellen Ebene zu validieren ist. Die entsprechenden wissenschaftlichen Nutzen- und Risikobewertungen sind dabei auf das jeweilige individuelle Behandlungsziel zu beziehen, ohne damit jedoch die Basis des gesicherten wissenschaftlichen Handelns zu verlassen. Weiterhin müssen im Rahmen der Nutzenbewertung geeignete Endpunkte berücksichtigt werden, die am Ende langer Beobachtungszeiträume liegen. Diese langfristige Perspektive sollten sich nicht zuletzt in entsprechenden Förderperioden für die klinische Forschung niederschlagen.

Die Einrichtung standardisierter klinischer Medizinprodukteregister ist besonders für eine retrospektive Langzeitnutzenbewertung von besonderer Bedeutung. Zusätzlich sollten jedoch abhängig von der jeweiligen Fragestellung auch schon vorzeitige Zulassungskategorien, sogenannte Surrogat-Parameter, ausgearbeitet werden. Neben der Entwicklung geeigneter

Bewertungskriterien ist zudem eine umfassende Anpassung klinischer Prüfungen und Studien an das Konzept individualisierter Diagnose- und Therapiemethoden erforderlich. Die Prüfungen und Studien sollten dabei eine umfassende Risikobewertung ermöglichen, gleichzeitig jedoch den Prozess der Translation individualisierter Medizinprodukte und Verfahren in die Regelversorgung zum Nutzen der Patientinnen und Patienten fördern.

Um den regulatorischen Herausforderungen Individualisierter Medizintechnik zu entsprechen, sollten Vertreterinnen und Vertreter von Forschungseinrichtungen, Translationszentren, medizinischen Fachgesellschaften und medizintechnischer Industrie zusammen mit Vertretungen der für die Nutzenbewertung zuständigen regulatorischen Behörden und Ausschüsse (BfArM, G-BA, IQWiG, PEI) geeignete Kriterien zur Wirksamkeitsnutzen- und Qualitätsbewertung individualisierter medizintechnischer Verfahren und Produkte ausarbeiten und festlegen. Damit könnten die bestehenden gesetzlichen Regelungen konkretisiert und an Individualisierte Medizintechnik angepasst werden. Es bietet sich dabei an, diese Bemühungen an bisherigen internationalen Erfahrungen auszurichten. Vor dem Hintergrund der vom IQWiG geforderten Kriterien sollten spezifische Leitlinien für individualisierte Medizinprodukte und Verfahren entwickelt werden, auf deren Basis klinische Prüfungen einschließlich Studien geplant, durchgeführt und anerkannt werden können. Dieses Vorgehen würde die erforderliche Planungs- und Investitionssicherheit für die erheblichen Aufwendungen und Investitionen herstellen.

Abschließend wird eine anwendungsbezogene Auslegung der regulatorischen Bestimmungen bei Konformitätsbewertungen sowie bei der Nutzenbewertung und Leistungserstattung empfohlen, um Innovationen der Individualisierten Medizin durch Medizintechnik zeitnah verfügbar zu machen.

## 6.3 Organisatorische Voraussetzungen

Die wirksame Entwicklung und Umsetzung des Konzeptes der Individualisierten Medizin durch Medizintechnik erfordert entsprechende organisatorische Voraussetzungen im Bereich der Forschung und Entwicklung einerseits, im Bereich des Gesundheitswesens und der medizinischen Versorgung andererseits. Wesentliche Themen sind dabei die Bündelung der Expertisen in geeigneten Formen der Forschung sowie die Forschungsförderung mit thematischer Schwerpunktsetzung. Zusätzlich müssen

233 | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

234 | Gemeinsamer Bundesausschuss.

235 | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

236 | Paul-Ehrlich-Institut.

die Strukturen im Gesundheitswesen sektorenübergreifend für die Individualisierte Medizin durch Medizintechnik aufnahmefähig und dynamisch gestaltet werden.

### **Handlungsempfehlung 6: Bündelung von Expertisen und Ressourcen**

**acatech empfiehlt den Zusammenschluss der medizintechnischen Forschungs- und Translationsaktivitäten in Kooperation mit medizintechnischen Industrie- und Klinikpartnern. Dieser Zusammenschluss soll die Form eines virtuellen Nationalen Zentrums für individualisierte Medizintechnik haben, um das in Deutschland vorhandene große Potenzial der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin ausschöpfen zu können.**

Adressaten:

Gesetzgeber/Ministerien (BMBF, BMG, BMWi), Forschungsgemeinschaften (DFG, Stiftungen), medizintechnische Forschungseinrichtungen und Industrie, Anwender (DKG, VUD)

Der Ausbau des Beitrags der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin verlangt nach einer Konzentration der Forschungs- und Translationsaktivitäten in Kooperation mit der medizintechnischen Industrie. In Anlehnung an das Konzept der deutschen Zentren für Gesundheitsforschung wird empfohlen, die regionalen medizintechnischen Translationszentren unterschiedlicher fachlicher Fokussierung zu einem virtuellen Nationalen Zentrum für individualisierte Medizintechnik zusammenzuführen. Dieses Zentrum kann zukünftig die Zentren für Gesundheitsforschung in ihrer Arbeit ergänzen und stärken. In diesem Zusammenhang wird angeregt, den Nationalen Strategieprozess Medizintechnik für den Aufbau und die weitere Koordination als Basis heranzuziehen und weiterzuentwickeln. Damit würden wesentliche Forderungen des Prozesses aufgegriffen und in geeigneter organisatorischer Form umgesetzt.

Dieses Zentrum soll die Aktivitäten verschiedener regionaler medizintechnischer Verbände, Cluster, Kompetenzzentren und Innovationskampagnen mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung innerhalb der Medizintechnik bündeln und Transparenz über verschiedene Kommunikationsformen und -ebenen gewährleisten. Dabei werden die verschiedenen Disziplinen der Medizintechnik aus Grundlagenforschung, Ingenieurwissenschaften und Lebenswissenschaften zusammengeführt und die erforderlichen Bedingungen für die Translation der Grundlagenergebnisse in Methoden und Produkte in Kooperation mit der medizintechnischen Industrie gebündelt.

Die enge Verzahnung mit klinischen Partnern ermöglicht die Sicherung der klinischen Relevanz bearbeiteter Fragestellungen sowie die zeitnahe und stufenweise klinische Erprobung der Innovationen. Dadurch können große vernetzte Forschungsvorhaben definiert und das vorhandene nationale medizintechnische Potenzial genutzt werden. Neben den jeweiligen Beiträgen der einzelnen Partner des Zentrums wird auch eine durch das Zentrum unterstützte und koordinierte Förderung externer Forschungsvorhaben empfohlen. Diese soll es den in Deutschland vorhandenen Akteuren in Forschung und Industrie ermöglichen, spezifische Beiträge für die definierten Schwerpunktthemen zu liefern. In diesem Rahmen sollen zudem die Bedingungen für längerfristig angelegte Forschungsverbände oder für alternative Verstärkungsstrategien auf Projekt- wie auch auf Personalebene verbessert werden, die bei den bisherigen Fördermaßnahmen insbesondere im zeitlichen Maßstab keine Berücksichtigung finden.

### **Handlungsempfehlung 7: Forschungsförderung**

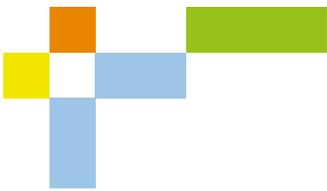
**acatech empfiehlt die nachhaltige Weiterentwicklung der BMBF-Förderprogramme zur Individualisierten Medizintechnik sowie die Einführung eines Fachkollegiums Medizintechnik der DFG, um bisher ungenutztes Potenzial der Medizintechnik für Individualisierte Medizin ausschöpfen zu können.**

Adressaten:

Gesetzgeber/Ministerien (BMBF), Forschungsgemeinschaften (DFG)

Basierend auf dem nationalen Strategieprozess Medizintechnik hat das BMBF verschiedene Ausschreibungen zum Thema Medizintechnik, speziell zur Individualisierten Medizintechnik, veröffentlicht. Die Resonanz hinsichtlich der eingereichten Forschungsanträge durch Forschungsverbände war sehr groß. Es wird daher empfohlen, die initial sehr positiv aufgenommene Förderinitiative zu erweitern, um ungenutztes Potenzial der Medizintechnik für Individualisierte Medizin insbesondere im internationalen Vergleich zu erschließen. Die nachhaltige Weiterentwicklung der Förderinitiative dürfte sich zudem katalytisch auf die gesamte biomedizinische Forschung auswirken. Weiterhin ist zu empfehlen, entsprechende strukturbegleitende Forschungsprojekte insbesondere im Bereich Regulation und Versorgung in die Fördermaßnahmen einzubeziehen.

In der DFG ist die Medizintechnik momentan noch auf verschiedene Fachkollegien aus Medizin, Neurowissenschaft, Systemtechnik,



Mechanik und Architektur sowie Polymerforschung und Informatik verteilt. Diese sogenannte Interdisziplinäre Sektion verdeutlicht das breite Forschungsspektrum in der Medizintechnik. Dennoch wird empfohlen, ein Fachkollegium Medizintechnik einzurichten. Auf diese Weise soll einerseits die Bedeutung der Medizintechnik als eigenständiges Forschungsgebiet der Grundlagenforschung stärker hervortreten. Andererseits kann die Arbeit an gemeinsamen Forschungsschwerpunkten wie zum Beispiel der Individualisierten Medizin die Kooperationen der unterschiedlichen Disziplinen stärken.

### **Handlungsempfehlung 8: Adäquate Strukturen und Prozesse des Gesundheitswesens**

**acatech empfiehlt, die Strukturen im Gesundheitswesen für die Erprobung, Nutzenbewertung und Kostenbetrachtung von innovativen medizintechnischen Verfahren und Produkten für die Individualisierte Medizin vorzubereiten.**

Adressaten:

Regulatorische Behörden und Ausschüsse (BfArM, G-BA, IQWiG, PEI), Bundesministerien (BMBF, BMG), Fachgesellschaften (AWMF), Kostenträger (GKV, PKV)

Die Erprobung, Nutzenbewertung und Implementierung von Methoden und Verfahren der Individualisierten Medizin erfordert im Bereich des Gesundheitswesens adäquate strukturelle Voraussetzungen. Dazu wird ein gestuftes Verfahren vorgeschlagen, das sich an der bereits bestehenden gemeinsamen Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie orientiert. Diese berücksichtigt die Neufassung der europäischen Medical Device Regulation (MDR). Durch stufenweise Erprobung neuer Verfahren soll eine entsprechende Nutzenbewertung vorgenommen werden können. Durch geeignete Beobachtungsstudien ist nach Markteinführung eine Langzeitbewertung der entsprechenden Verfahren möglich.

Individualisierte Medizin durch Medizintechnik erfordert spezielle Vergütungsregeln, die den erforderlichen Aufwendungen im diagnostischen und therapeutischen Bereich Rechnung tragen. Bei der Kostenbetrachtung sind dabei Life-Cycle-Bewertungen vorzunehmen, um die Langzeiteffekte, insbesondere den tatsächlichen Nutzen für Patientinnen und Patienten, nachzuweisen.

## **6.4 Strukturbegleitende Forschung und Öffentlichkeitsarbeit**

### **Handlungsempfehlung 9: Strukturbegleitende Forschung und Öffentlichkeit**

**acatech empfiehlt den Ausbau strukturbegleitender Forschung, die sich vor dem Hintergrund des Beitrags der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin mit den Themen Regulation, Ökonomie und Erstattung, Versorgungsforschung und Akzeptanz in der Gesellschaft auseinandersetzt.**

Adressaten:

Gesetzgeber/Ministerien (BMBF, BMG), Fachgesellschaften (AWMF), Forschungsgemeinschaften (DFG, Stiftungen), Leistungsträger (GKV, PKV), Anwender (DKG, VUD, Bundesärztekammer), Patientinnen und Patienten (Selbsthilfegruppen)

Um die Bedeutung der Medizintechnik für die Individualisierte Medizin umfassend zu evaluieren, wird eine entsprechende strukturbegleitende Forschung empfohlen. Dabei sollen die erzielten Effekte hinsichtlich der Verbesserung der Gesundheitsversorgung, der Akzeptanz medizintechnischer Innovationen in der Gesellschaft sowie der Selbstbestimmung der Patientin beziehungsweise des Patienten und die mit der Individualisierten Medizin einhergehenden rechtlichen, ethischen und ökonomischen Aspekte fokussiert werden.

Insbesondere bezüglich der Akzeptanz Individualisierter Medizintechnik in der Gesellschaft sollte die Meinung eines repräsentativen Gesellschaftsquerschnitts im Rahmen einer Studie detailliert und wissenschaftlich fundiert erfasst werden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse sollten dann Vorschläge für verschiedene Formen der Öffentlichkeitsarbeit abgeleitet werden, um die Akzeptanz individualisierter Medizinprodukte gegebenenfalls weiter zu erhöhen sowie mögliche Ängste zu verstehen und abzubauen, zum Beispiel bezüglich des Missbrauchs von Patientendaten. Eine vielversprechende Strategie ist hier die umfassende Information über die Vor- und Nachteile innovativer Medizintechnologie für eine individuell optimale Gesundheitsversorgung sowie die adäquate Einbeziehung der Gesellschaft sowie der Patientinnen und Patienten in einen bedarfsorientierten Innovationsprozess.

Die Akzeptanz innovativer Medizintechnik als Beitrag zu einer Individualisierten Medizin ist auch in medizinischen Fachgesellschaften, Forschungseinrichtungen und der medizinischen Anwendung in Klinik und Praxis ein strittiges Thema und daher in gleicher Weise zu untersuchen und zu begleiten.

	HE 1	HE 2	HE 3	HE 4	HE 5	HE 6	HE 7	HE 8	HE 9
Gesetzgeber, Ministerien (BMBF, BMG, BMWi)	■		■	■	■	■	■	■	■
Regulatorische Ausschüsse und Behörden (BfArM, G-BA, IQWiG, PEI)					■		■	■	
Medizintechnische Industrie		■	■	■	■	■			
Medizintechnische Forschungseinrichtungen	■	■	■	■	■	■			
Forschungsgemeinschaften (DFG, Stiftungen)	■	■	■			■	■		
Kostenträger (GKV, PKV)	■							■	■
Fachgesellschaften (wissenschaftlich, AWMF)	■	■			■			■	■
Anwender (DKG, VUD, Bundesärztekammer)	■	■		■	■	■			■
Patientinnen und Patienten (Selbsthilfegruppen)	■								■

Abbildung 6: Übersicht über die Handlungsempfehlungen und Adressaten (Quelle: eigene Darstellung)

**HE 1** Digitalisierung, **HE 2** Patientenmodelle und Ratgebersysteme, **HE 3** Herstellung individualisierter Medizinprodukte, **HE 4** Translation durch Kooperation, **HE 5** Wirksamkeits-, Qualitäts- und Nutzenbewertung, **HE 6** Bündelung von Expertisen und Ressourcen, **HE 7** Forschungsförderung, **HE 8** Strukturen im Gesundheitswesen, **HE 9** Begleitende Forschung und Öffentlichkeit

Die Größe der Quadrate symbolisiert die Bedeutung der Handlungsempfehlung für die jeweiligen Adressaten.



# Anhang

## Glossar

<b>(Multi-)Gen-Panel</b>	Systematische Sequenzierung aller Gene, deren Mutationen für eine genetisch heterogene Krankheit verantwortlich sein können
<b>Abutment</b>	Implantataufbau als Verbindungsstück zwischen Implantatfixatur und den individuellen dentalen Restaurationen
<b>Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP, engl.)</b>	Unter dem Begriff Arzneimittel für neuartige Therapien werden Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte zusammengefasst. Diese Arzneimittel enthalten oder bestehen meistens aus lebenden Zellen oder Gewebe und zeichnen sich daher durch eine hohe Komplexität aus.
<b>Akkommodation</b>	Dynamische Anpassung der Brechkraft der Linse des Auges
<b>Allogen</b>	Von einem menschlichen Spender stammende Zellen oder Gewebe
<b>Alloplastisch</b>	Aus körperfremden, künstlichen Materialien bestehend
<b>Anamnese</b>	Systematische Befragung von Patientinnen und Patienten zur gesamten krankheitsbezogenen Lebensgeschichte als Teil der Diagnosestellung
<b>Angiografie</b>	Darstellung von Blutgefäßen durch verschiedene bildgebende Verfahren
<b>Antikoagulation</b>	Prophylaktische oder therapeutische Hemmung der Blutgerinnung durch Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten
<b>Antikörper</b>	Proteine, die von weißen Blutzellen (B-Lymphozyten und Plasmazellen) als Reaktion auf ein Antigen gebildet werden. Antikörper werden zum spezifischen Nachweis von Bestandteilen von Geweben und Körperflüssigkeiten auch in der Diagnostik und Forschung eingesetzt.
<b>Autolog</b>	Körpereigene Zellen oder Gewebe
<b>Azellulär</b>	Frei von Zellen
<b>Bare Metal Stent (engl.)</b>	Unbeschichtete, netzartige Gefäßstütze zur Behandlung einer Blutgefäßengstellung
<b>Big Data</b>	Speicherung, Analyse und Darstellung großer und komplexer digitaler Datensätze durch innovative Informationstechnik
<b>Biokompatibilität</b>	Verträglichkeit eines Implantats mit allen biologischen Komponenten eines Organismus
<b>Biomarker</b>	Objektive Messgröße zur Beschreibung normaler oder krankheitsbedingter biologischer Prozesse
<b>Bioreaktor</b>	Vorrichtung zur Beeinflussung biologischer Prozesse unter kontrollierbaren Bedingungen, beispielsweise zur Unterstützung der In-vitro-Entwicklung von Gewebe durch die Schaffung physiologischer Umgebungsbedingungen sowie die biochemische oder physikalische Regulation der Zelldifferenzierung und Produktion
<b>Biventrikulär</b>	Beide Ventrikel, Hauptkammern des Herzens betreffend

<b>Chimärer Antigenrezeptor</b>	Tumorspezifischer, nicht rein menschlicher Rezeptor, der von außerhalb des Körpers veränderten, transplantierten Immunzellen ausgebildet wird, um gezielt Tumorzellen zu erkennen
<b>Clot Retriever (engl.)</b>	Blutgerinnsel-auflösender Spezialkatheter zur Behandlung von Schlaganfällen, die durch verschlossene Hirngefäße verursacht wurden
<b>Cochlea</b>	Hörschnecke, Sitz des Gehörsinns als zentrale anatomische Komponente des Innenohres
<b>Companion Diagnostics (engl.)</b>	Therapiebegleitender diagnostischer Test, welcher vor Beginn der geplanten Therapie zeigen soll, ob diese in einer spezifischen Situation zum Behandlungserfolg führen wird
<b>Dezellularisierung</b>	Enzymatische Entfernung aller Zellen eines Spenderorgans, sodass nur die biologische, extrazelluläre Matrix zurückbleibt, die dann nach Implantation mit körpereigenen Zellen des Empfängers wiederbesiedelt wird (Rezellularisierung)
<b>Diagnosis Related Group (DRG, engl.)</b>	Diagnosebezogene Fallgruppe, also eine Zusammenfassung stationärer Behandlungsfälle, die anhand medizinischer Daten und entsprechender methodischer Ähnlichkeit der Behandlung erfolgt und die Basis für das pauschalisierte Abrechnungsverfahren im stationären Bereich darstellt
<b>Drug-Eluting Stent (engl.)</b>	Medikamentenfreisetzende Gefäßstütze zur Behandlung einer Blutgefäßengstellung
<b>Elastografie</b>	Form der Bildgebung, durch die sich gesundes Gewebe und Tumorgewebe mittels ihrer unterschiedlichen mechanischen Komprimierbarkeit voneinander unterscheiden lassen
<b>Elektroporation</b>	Erhöhung der Durchlässigkeit von Membranen zur gezielten Freisetzung und Aufnahme von Medikamenten durch die Verwendung eines pulsartigen Entladungsstromes über einen Kondensator
<b>Endoprothese (Implantat)</b>	Interner, funktioneller Ersatz von Organen oder Organteilen mit (offen) oder ohne (geschlossen) Hautdurchtritt
<b>Endothel</b>	Das Innere der Blutgefäße, ausgekleidet durch eine dünne Schicht aus Endothelzellen
<b>Evidenzbasierte Medizin (EbM)</b>	Grundlage einer medizinischen Therapiemaßnahme ist die zuvor empirisch nachgewiesene Wirksamkeit im Rahmen großer klinischer Studien
<b>Exoprothese</b>	Externer, funktioneller Ersatz von Gliedmaßen
<b>Extrakorporaler Membranoxygenator</b>	Medizintechnisches Gerät, das außerhalb des Körpers die Gasaustauschfunktion der geschädigten Lunge übernimmt, also Kohlendioxid aus dem Blut entfernt und es mit Sauerstoff anreichert
<b>Farbdoppler</b>	Methode der Echosonografie (ugs. Ultraschall), mit welcher die Richtung des Blutflusses gemessen und farblich dargestellt wird, um zwischen arteriellem und venösem Blutfluss unterscheiden zu können
<b>Fibrin</b>	An der plasmatischen Blutgerinnung beteiligtes Protein
<b>Gene Editing (engl.)</b>	Eine Reihe neuer molekularbiologischer Methoden, mit denen gezielt Veränderungen im Genom vorgenommen werden können
<b>Genom (Erbgut)</b>	Gesamtheit der vererbaren Information eines Organismus, die in der Regel in allen Zellen vorhanden ist



<b>Gentherapie</b>	Ersatz defekter Genabschnitte im Genom bestimmter Zielzellen einer Patientin beziehungsweise eines Patienten zur Behandlung genetisch bedingter Erkrankungen
<b>Good Manufacturing Practice (GMP, engl.)</b>	Gute Herstellungspraxis; Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und Umgebung in der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen, Kosmetika, Lebens- und Futtermitteln
<b>Hämokompatibilität</b>	Verträglichkeit eines Implantates mit allen Komponenten des Blutes, wobei insbesondere negative Einflüsse auf die Blutzusammensetzung, Blutgerinnung, Gefäßverschlussrate, Aggregation von Blutplättchen (Thrombozyten) sowie das Komplementsystem zu vermeiden sind
<b>Implantat</b>	Siehe Endoprothese
<b>Implantatfixatur</b>	Teil des Zahnimplantates, der im Knochengewebe verankert wird
<b>Informed Consent (engl.)</b>	Informierte Zustimmung bedeutet das Einverständnis einer Patientin beziehungsweise eines Patienten zu einer Diagnose- oder Therapiemaßnahme nach ärztlicher Aufklärung
<b>In-situ (lat.)</b>	In der ursprünglichen Position, am ursprünglichen Ort
<b>In-vitro (lat.)</b>	Außerhalb des lebenden Organismus
<b>In-vivo (lat.)</b>	Innerhalb des lebenden Organismus
<b>Laparoskopie</b>	Bauchspiegelung
<b>Leukapherese</b>	Außerhalb des Körpers durchgeführtes Blutaufbereitungsverfahren, bei dem gezielt weiße Blutzellen (Monozyten und Granulozyten) entfernt werden
<b>Maligne</b>	Bösartig
<b>Mathematical physiology (engl.)</b>	Mathematische Physiologie, mathematisch formalisierte Beschreibung physiologischer Vorgänge
<b>Metabolomik</b>	Analyse der Gesamtheit der Stoffwechselwege in den Zellen und Geweben eines Organismus
<b>Mikrowellenablation</b>	Siehe Thermoablation
<b>Multimorbidität</b>	Mehrfacherkrankung einer Einzelperson
<b>Multiscale Modeling (engl.)</b>	Skalenübergreifende Modellbildung
<b>Myelodysplastisches Syndrom</b>	Sammelbegriff für eine Gruppe von erworbenen klonalen Erkrankungen des Knochenmarks, die mit einer Störung der Blutzellbildung einhergehen und das Risiko für die Entwicklung einer Leukämie stark erhöhen
<b>Myeloische Leukämie</b>	Bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems; myeloisch bedeutet „das Knochenmark betreffend“
<b>Myofibroblasten</b>	Zwischenform zwischen Bindegewebszellen und glatten Muskelzellen, die unter anderem im Rahmen der Wundheilung der Produktion von extrazellulären Kollagen-Fasern dienen
<b>Nervus vagus</b>	Ist als zehnter Hirnnerv an der Regulation der Tätigkeit fast aller inneren Organe beteiligt

<b>Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB)</b>	Diagnostische oder therapeutische Leistungen, deren Nutzen sowie medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nicht durch den Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt sind und daher nicht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden dürfen
<b>Neuromodulation</b>	Chemische oder elektrische, umkehrbare Beeinflussung der Nervenfunktion
<b>Neuroplastizität</b>	Funktionelle und strukturelle, adaptive Veränderungen im Bereich des Zentralnervensystems, die aus veränderten physiologischen Anforderungen oder Schädigungen mit Einschränkung der Funktion bestimmter Hirnareale resultieren
<b>Next Generation Sequencing (NGS, engl.)</b>	Hochdurchsatzverfahren, bei dem parallel Tausende bis Millionen von DNA-Fragmenten entziffert werden
<b>Omics-Technologien</b>	Bioanalytische Hochdurchsatzverfahren zur Bestimmung der Struktur von DNA, RNA, von Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden, Stoffwechselprodukten oder von Mikroorganismen
<b>Periimplantitis</b>	Entzündung des Implantatbettes von Zahnimplantaten
<b>Perkutan</b>	Durch die Haut
<b>Phänotyp</b>	Äußeres Erscheinungsbild eines Organismus bezogen auf Morphologie, Physiologie und Verhalten
<b>Pluripotent</b>	Stammzellen, die alle Zelltypen der drei Keimblätter und der Keimbahn des Embryos ausbilden können, nicht aber außerhalb des Embryos liegende Hilfsstrukturen
<b>Polymer</b>	Großes Molekül (Makromolekül), das aus mehreren ähnlichen oder identischen Unter-einheiten aufgebaut ist
<b>Prostata-spezifisches Antigen (PSA)</b>	Protein, das spezifisch von Prostatazellen gebildet und als organspezifischer Tumormarker genutzt wird, wobei eine erhöhte PSA-Konzentration im Blut für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms spricht
<b>Proteom</b>	Gesamtheit aller Proteine eines Organismus, die als Endprodukte kodierender Gene maßgeblich für sein Erscheinungsbild verantwortlich sind
<b>Pulsoxymetrie</b>	Nichtinvasives Verfahren, mit dem durch die Haut die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes und die Herzfrequenz (Puls) ermittelt werden können
<b>Radiofrequenzablation (RFA)</b>	Siehe Thermoablation
<b>Randomized Clinical Trial (RCT, engl.)</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studie, in welcher der Einfluss einer medizinischen Behandlung auf den Verlauf einer Krankheit in einem kontrollierten experimentellen Umfeld am Menschen erforscht wird; Randomisiert bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten nach einem Zufallsgenerator diagnostischen Verfahren oder Behandlungen zugeteilt werden, wodurch bekannte und unbekannte Einflussgrößen des Studienresultates gleichmäßig zwischen Studien- und Kontrollgruppe verteilt werden. So soll die Wahrscheinlichkeit verringert werden, dass der in einem Wirksamkeitstest nachgewiesene Effekt einer systematischen Verzerrung unterliegt.
<b>Retina</b>	Netzhaut des Auges
<b>Rezellularisierung</b>	Siehe Dezellularisierung



<b>Rigor</b>	Muskelstarre
<b>Screening (engl.)</b>	Systematische Reihenuntersuchung aller Personen eines bestimmten Alters oder Geschlechts auf einen Phänotyp, eine Krankheit oder ein Krankheitsrisiko
<b>Stereotaxie</b>	Behandlungsmethoden, bei denen durch bildgesteuerte und computerassistierte Zielführungssysteme eine genaue, koordinatenbasierte Lokalisationskontrolle möglich ist, sodass eine sehr exakte Bestrahlung oder Operation erfolgen kann
<b>Stratifizierung</b>	Einteilung von Patientinnen und Patienten in therapierelevante Untergruppen anhand diagnostischer Parameter auf anatomischer, physiologischer, zellulärer und molekularer Ebene
<b>Synkopendiagnostik</b>	Diagnostik eines vorübergehenden Bewusstseinsverlustes
<b>Telemedizin</b>	Sammelbegriff für verschiedene Gesundheitsversorgungskonzepte, deren medizinische Leistungen in Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und ärztlicher Entscheidungsberatung der Bevölkerung über räumliche Entfernungen (oder zeitlichen Versatz) mittels Informations- und Kommunikationstechnologien zur Verfügung gestellt werden
<b>Theranostik</b>	Verbindung von Diagnostik und Therapie in einem medizintechnischen System im Sinne einer therapiebegleitenden oder therapiemodulierenden Diagnose
<b>Thermoablation</b>	Temperaturvermittelte Schädigung von Zellen zur Entfernung pathologischen Gewebes durch Laserstrahlung oder Ultraschall-, Radio- sowie Mikrowellen
<b>Tissue Engineering (engl.)</b>	Künstliche Konstruktion oder Züchtung biologischer Gewebe durch gerichtete Zellkultivierung für den Ersatz oder die Regeneration geschädigter menschlicher Gewebe
<b>Tonotopie</b>	Abbildung von Teilfrequenzen eines Schallereignisses an bestimmten Stellen des Innenohres/der Cochlea
<b>Transarterielle Chemoembolisation</b>	Bildgestützte Applikation eines Chemotherapeutikums in ein Tumoreal durch eine Arterie mit nachfolgender Embolisation (Verschluss) der umliegenden Blutgefäße, um eine möglichst lokal begrenzte Wirkung der Chemotherapie zu gewährleisten
<b>Tremor</b>	Muskelzittern
<b>Tumorinfiltration</b>	Ausmaß der Wucherung von Tumorzellen in benachbarte Gewebe
<b>Value (engl.)</b>	Attribut der Big Data, Wertschöpfung durch die intelligente Nutzung der Daten
<b>Variety (engl.)</b>	Attribut der Big Data, unterschiedliche Datentypen, die aus unterschiedlichen Datenquellen zusammengefügt wurden
<b>Velocity (engl.)</b>	Attribut der Big Data, Datenabfrage erfolgt sehr schnell, nahezu in Echtzeit
<b>Veracity (engl.)</b>	Attribut der Big Data, die Daten sind vertrauenswürdig, enthalten Angaben über ihre Integrität
<b>Virtual human (engl.)</b>	Virtueller Mensch, durch eine Computersimulation dargestellter Mensch, hier insbesondere basierend auf seinen medizinischen Daten
<b>Volume (engl.)</b>	Attribut der Big Data, Datenumfang von über 1 TByte
<b>Xenogen</b>	Von einem nicht menschlichen Spender stammende Zellen oder Gewebe
<b>Ziliarmuskel</b>	An der Akkommodation der Linse beteiligter Muskel des Auges

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AMNOG</b>	Arzneimittelneuordnungsgesetz
<b>ATMP</b>	Arzneimittel für neuartige Therapien (engl. Advanced Therapy Medicinal Products)
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BDGS</b>	Bundesdatenschutzgesetz
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>BMBF</b>	Bundesinstitut für Bildung und Forschung
<b>BMG</b>	Bundesministerium für Gesundheit
<b>BMWi</b>	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
<b>CAR</b>	Chimärer Antigenrezeptor
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>DFG</b>	Deutsche Forschungsgemeinschaft
<b>DGBMT</b>	Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure (engl. Deoxyribonucleic Acid)
<b>DRG</b>	Diagnosebezogene Fallgruppe (engl. Diagnosis Related Group)
<b>DSGVO</b>	Europäische Datenschutz-Grundverordnung
<b>EbM</b>	Evidenzbasierte Medizin
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EMA</b>	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
<b>EoG</b>	Ergebnisorientiertes Gesundheitssystem
<b>EUDAMED</b>	Europäische Datenbank für Medizinprodukte
<b>FDA</b>	Amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (engl. Food and Drug Administration)
<b>FuE</b>	Forschung und Entwicklung
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GKV</b>	Gesetzliche Krankenversicherung
<b>GMP</b>	Gute Herstellungspraxis (engl. Good Manufacturing Practice)
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>iPS</b>	Induzierte pluripotente Stammzellen
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IVD</b>	In-vitro-Diagnostik
<b>MDR</b>	Medizinprodukteverordnung (engl. Medical Device Regulation)
<b>MPG</b>	Medizinproduktegesetz
<b>MPI</b>	Magnetpartikelbildgebung (engl. Magnetic Particle Imaging)
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>NAKO</b>	Nationale Kohorte
<b>NGS</b>	Next generation sequencing (engl.)
<b>NIR</b>	Nahes Infrarot
<b>NUB</b>	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
<b>OCT</b>	Optische Kohärenztomografie (engl. Optical Coherence Tomography)
<b>PEI</b>	Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
<b>PET</b>	Positronen-Emissionstomografie (engl. Positron Emission Tomography)
<b>POCT</b>	Point-of-Care-Testing (engl.)
<b>PSA</b>	Prostata-spezifisches Antigen
<b>PROM</b>	Patient Reported Outcome Measurement (engl.), „vom Patienten berichtete Ergebnismessung“
<b>QALY</b>	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (engl. Quality Adjusted Life Year)
<b>RCT</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (engl. Randomized Clinical Trial)



<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure (engl. Ribonucleic Acid)
<b>SGB</b>	Sozialgesetzbuch
<b>SPECT</b>	Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (engl. Single Photon Emission Computed Tomography)
<b>StGB</b>	Strafgesetzbuch
<b>US</b>	Ultraschall
<b>VDE</b>	Verband der Elektrotechnik - Elektronik - Informationstechnik e. V.
<b>VDI</b>	Verein Deutscher Ingenieure e. V.

# Literatur

## Abraham et al. 2016

Abraham, W./Stevenson, L./Bourge, R./Lindenfeld, J./Bauman, J./Adamson, P.: „Sustained Efficacy of Pulmonary Artery Pressure to Guide Adjustment of Chronic Heart Failure Therapy: Complete Follow-up Results From the CHAMPION Randomised Trial“. In: *The Lancet*, 387: 10017, 2016, S. 453–461.

## acatech 2014

acatech (Hrsg.): *Innovationskraft der Gesundheitstechnologien: Neue Empfehlungen zur Förderung innovativer Medizintechnik* (acatech POSITION), München: Herbert Utz Verlag 2014.

## Albers 2013

Albers, M.: „Patientenautonomie und Patientenvertrauen im Gesundheitsdatenschutz“. In: Wiesemann, C./Simon, A. (Hrsg.): *Patientenautonomie – Theoretische Grundlagen, praktische Anwendungen*, Münster: Mentis Verlag 2013, S. 121–138.

## Allison et al. 2014

Allison, R./Patel, R./McLawnhorn, R.: „Radiation Oncology: Physics Advances that Minimize Morbidity“. In: *Future Oncology*, 10, 2014, S. 2329–2344.

## Alves/Kiessling 2014

Alves, F./Kiessling, F. (Hrsg.): „Optical Molecular Imaging“. In: Brahme, A. (Hrsg.): *Comprehensive Biomedical Physics* (Vol. 4), Amsterdam: Elsevier, Amsterdam 2014.

## Ancykowski et al. 2016

Ancykowski, J./Willems, S./Hoffmann, B./Meinertz, T./Blankenberg, S./Patten, M.: „Early Detection of Symptomatic Paroxysmal Cardiac Arrhythmias by Trans-telephonic ECG Monitoring: Impact on Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation“. In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 27: 9, 2016, S. 1032–1037.

## Anliker et al. 2015

Anliker, B./Renner, M./Schweizer, M.: „Therapeutic Approaches Using Genetically Modified Cells“. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 58: 11–12, 2015, S. 274–280.

## Atala et al. 2006

Atala, A./Bauer, S./Soker, S./Yoo, J./Retik, A.: „Tissue-Engineered Autologous Bladders for Patients Needing Cystoplasty“. In: *The Lancet*, 367: 9518, 2006, S. 1241–1246.

## Attenberger et al. 2011

Attenberger, U./Runge, V./Schneider, G./Morelli, J./Fries, P.: *Essentials der klinischen MRT*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag 2011.

## Bailey et al. 2015

Bailey, D./Pichler, B./Gückel, B./Barthel, H./Beer, A./Bremerich, J./Czernin, J./Drzezga, A./Franzius, C./Goh, V. et al.: „Combined PET/MRI: Multi-Modality Multiparametric Imaging Is Here“. In: *Molecular Imaging and Biology*, 17: 5, 2015, S. 595–608.

## Baco et al. 2015

Baco, E./Ukimura, O./Rud, E./Vlatkovic, L./Svindland, A./Aron, M./Palmer, S./Matsugasumi, T./Marien, A./Bernhard, J.-C. et al.: „Magnetic Resonance Imaging-Transectal Ultrasound Image-Fusion Biopsies Accurately Characterize The Index Tumor: Correlation with Step-Sectioned Radical Prostatectomy Specimens in 135 Patients“. In: *European Urology*, 67: 4, 2015, S. 787–794.

## Badenes et al. 2016

Badenes, S./Fernandes, T./Rodrigues, C./Diogo, M./Cabral, J.: „Microcarrier-Based Platforms for in Vitro Expansion and Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells in Bioreactor Culture Systems“. In: *Journal of Biotechnology*, 234, 2016, S. 71–82.

## Bergmann et al. 2016

Bergmann, G./Bender, A./Dymke, J./Duda, G./Damm, P.: „Standardized Loads Acting in Hip Implants“. In: *PLoS One*, 11: 5, 2016.

## Bihlmeier/Wörn 2014

Bihlmeier, A./Wörn, H.: „Automated Endoscopic Camera Guidance: A Knowledge-Based System Towards Robot Assisted Surgery“. In: *Proceedings for the Joint Conference of ISR 2014 (45th International Symposium on Robotics), ROBOTIK 2014 (8th German Conference on Robotics)*, 2014, S. 617–622.

## BIO Deutschland e. V. 2016

Biotechnologie-Industrie-Organisation (BIO) Deutschland e. V. (Hrsg.): *BIO Deutschland Jahrbuch 2015/2016*, Berlin, 2016.

**Brigida/Siniscalco 2016**

Brigida, A./Siniscalco, D.: „Induced Pluripotent Stem Cells as a Cellular Model for Studying Down Syndrome“. In: *Journal of Stem Cells and Regenerative Medicine*, 12: 2, 2016, S. 54–60.

**Bruining et al. 2014**

Bruining, N./Caiani, E./Chronaki, C./Guzik, P./van der Velde, E.: „Acquisition and Analysis of Cardiovascular Signals on Smartphones: Potential, Pitfalls and Perspectives: By the Task Force of the e-Cardiology Working Group of European Society of Cardiology“. In: *European Journal of Preventive Cardiology*, 21: 2, 2014, S. 4–13.

**BMBF 2015**

BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.): *Förderkonzept Medizininformatik*. URL: [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/BMBF\\_040\\_Medizininformatik\\_BARRIEREFREI.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/BMBF_040_Medizininformatik_BARRIEREFREI.pdf) [Stand: 15.05.2017].

**BMWi 2015**

BMWi – Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (Hrsg.): *Gesundheitswirtschaft: Fakten und Zahlen. Ausgabe 2015*, Berlin, 2015.

**Buchner 2013**

Buchner, B.: „Outsourcing in der Arztpraxis – zwischen Datenschutz und Schweigepflicht“. In: *Medizinrecht*, 31: 6, 2013, S. 337–342.

**Burchiel et al. 2015**

Burchiel, K./Liker, M./Lozano, A.: „Introduction: Deep Brain Stimulation: Current Assessment, New Applications, and Future Innovations“. In: *Neurosurgical Focus*, 38: 6E1, 2015.

**Buzug 2013**

Buzug, T. (Hrsg.): „Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik“. In: *Special Issue on Magnetic Particle Imaging*, 58: 6, Berlin: de Gruyter 2013.

**BVMed 2015**

Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed) (Hrsg.): *Jahresbericht 2014/15*, Berlin 2015.

**Chen et al. 2016**

Chen, Y./Argentinis, J./Weber, G.: „IBM Watson: How Cognitive Computing Can Be Applied to Big Data Challenges in Life Sciences Research“. In: *Clinical Therapeutics*, 38: 4, 2016, S. 688–701.

**Choi et al. 2010**

Choi, J./Ogunniyi, A./Du, M./Kretschmann, M./Eberhardt, J./Love, J.: „Development and Optimization of a Process for Automated Recovery of Single Cells Identified by Microengraving“. In: *Biotechnology Progress* 26: 3, 2010, S. 888–895.

**CLSI 2011**

Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) (Hrsg.): *Laboratory Quality Control Based on Risk Management; Approved Guideline*, EP-23A, Wayne, PA 2011.

**Coburger et al. 2016**

Coburger, J./Merkel, A./Scherer, M./Schwartz, F./Gessler, F./Roder, C./Pala, A./König, R./Bullinger, L./Nagel, G. et al.: „Low-Grade Glioma Surgery in Intraoperative Magnetic Resonance Imaging: Results of a Multicenter Retrospective Assessment of the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging“. In: *Neurosurgery*, 78: 6, 2016, S. 775–786.

**Cohen et al. 2008**

Cohen, J./Neumann, P./Weinstein, M.: „Does Preventive Care Save Money? Health Economics and the Presidential Candidates“. In: *New England Journal of Medicine*, 358: 7, 2008, S. 661–663.

**Collins/Varmus 2015**

Collins, F./Varmus, H.: „A New Initiative on Precision Medicine“. In: *The New England Journal of Medicine*, 372: 9, 2015, S. 793–795.

**Dang/Angle 2016**

Dang, A./Angle, V.: „Stratified Medicine: Will It Be the Future of Medicine?“ In: *Pharmacology, Toxicology and Biomedical Reports* 2: 1, 2016, S. 11–14.

**DeBerardino 2015**

DeBerardino, T.: „NeoCart Update: Review of Technique and Early Clinical Results“. In: *Sports Medicine and Arthroscopy Review* 23: 3, 2015.

**Deibel et al. 2015**

Deibel, W./Schneider, A./Augello, M./Bruno, A./Juergens, P./Cattin, P.: „A Compact, Efficient, and Lightweight Laser Head for CARLO®: Integration, Performance, and Benefits“. In: *Novel Optical Systems Design and Optimization XVIII (Proceedings 9579)*, 2015.

**Deutsches Biobanken-Register 2013**

Deutsches Biobanken-Register: *Gute medizinische Forschung zu ermöglichen, ist ein hoch ethisches Prinzip. 2. Nationales Biobanken-Symposium 2013: Wesentlich ist Schutz der Persönlichkeitsrechte bei gleichzeitiger Machbarkeit und höchster Qualität der Forschungsprojekte*, 2013. URL: <http://www.biobanken.de/News/tabid/83/articleType/ArticleView/articleId/51/language/de-DE/Gute-medizinische-Forschung-zu-ermöglichen-ist-ein-hoch-ethisches-Prinzip.aspx> [Stand: 15.05.2017].

**Deutscher Ethikrat 2015**

Deutscher Ethikrat: *Die Vermessung des Menschen – Big Data und Gesundheit* (Jahrestagung des Deutschen Ethikrates am 21.05.2015), 2015. URL: <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/jt-21-05-2015-simultanmitschrift.pdf> [Stand: 15.05.2017].

**DGBMT 2012**

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE e. V. (DGBMT): *Innovationsreport: Personalisierte Medizintechnik*, Frankfurt am Main, 2012.

**DGCH/DGBMT 2015**

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) und Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT): *Stellungnahme zur Innovationsprüfung und klinischen Bewertung von Medizinprodukten: „IDEAL plus“* (01.12.2015). URL: [http://www.dgch.de/fileadmin/media/presse/DGCH\\_-\\_DGBMT\\_\\_Endfassung\\_30\\_11\\_2015.pdf](http://www.dgch.de/fileadmin/media/presse/DGCH_-_DGBMT__Endfassung_30_11_2015.pdf) [Stand: 15.05.2017].

**Dössel 2010**

Dössel, O.: „Modelling and Simulation in Medicine – the Virtual Patient“. In: *it – Information Technology*, 52: 5, 2010, S. 239-241.

**Dössel 2016**

Dössel, O.: „Abbildung bioelektrischer Quellen“. In: Dössel, O. (Hrsg.): *Bildgebende Verfahren in der Medizin*, 2. Auflage, Wiesbaden: Springer Vieweg 2016.

**Dössel/Buzug 2014**

Dössel, O./Buzug, T. (Hrsg.): *Medizinische Bildgebung* (Biomedizinische Technik, Band 7), Berlin: de Gruyter 2014.

**Dössel et al. 2012**

Dössel, O./Krueger, M./Weber, F./Wilhelms, M./Seemann, G.: „Computational Modeling of the Human Atrial Anatomy and Electrophysiology“. In: *Medical and Biological Engineering and Computing*, 50: 8, 2012, S. 773-799.

**Dorn et al. 2015**

Dorn, F./Prothmann, S./Patzig, M./Lockau, H./Kabbasch, C./Nikoubashman, O./Liebig, T./Zimmer, C./Brückmann, H./Wiesmann, M. et al.: „Stent Retriever Thrombectomy in Patients Who Are Ineligible for Intravenous Thrombolysis: A Multicenter Retrospective Observational Study“. In: *American Journal of Neuroradiology*, 37: 2, 2015, S. 305-310.

**Eiber et al. 2015**

Eiber, M./Maurer, T./Souvatzoglou, M./Beer, A./Ruffani, A./Haller, M./Graner, F.-P./Kübler, H./Haberhorn, U./Eisenhut, M. et al.: „Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 Patients With Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy“. In: *Journal of Nuclear Medicine*, 56: 5, 2015, S. 668-674.

**Egami et al. 2014**

Egami, M./Haraguchi, Y./Shimizu, T./Yamato, M./Okano, T.: „Latest Status of The Clinical and Industrial Applications of Cell Sheet Engineering and Regenerative Medicine“. In: *Archives of Pharmacal Research*, 37: 1, 2014, S. 96-106.

**Engert et al. 2012**

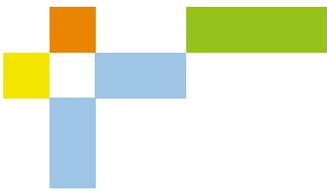
Engert, A./Haverkamp, H./Kobe, C./Markova, J./Renner, C./Ho, A./Zijlstra, J./Králm, Z./Fuchs, M./Hallek, M. et al.: „Reduced-Intensity Chemotherapy and PET-Guided Radiotherapy in Patients with Advanced Stage Hodgkin’s Lymphoma (HD15 trial): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Non-Inferiority Trial“. In: *The Lancet*, 12: 379(9828), 2012, S. 1791-1799.

**Esposito et al. 2015**

Esposito, M./Busam, B./Hennersperger, C./Rackerseder, J./Lu, A./Navab, N./Frisch, B.: „Cooperative Robotic Gamma Imaging: Enhancing US-guided Needle Biopsy“. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI* (18th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Interventions (MICCAI), München, Oktober 2015), 2015, S. 611-618.

**ESR 2015**

European Society of Radiology (ESR): „Medical Imaging in Personalized Medicine: A White Paper of the Research Committee of the European Society of Radiology (ESR)“. In: *Insights into Imaging* 2: 6, 2015, S. 621-630.



#### **Eurostat 2017**

Eurostat – Statistisches Amt der Europäischen Union: *Personen mit einem lang andauernden Gesundheitsproblem, nach Einkommensquintil (tsdph280)*, 2017. URL: <http://ec.europa.eu/eurostat/de/web/health/health-status-determinants/data/main-tables> [Stand: 15.05.2017].

#### **Fasoli et al. 2004**

Fasoli, S./Krebs, H./Hogan, N.: „Robotic Technology and Stroke Rehabilitation: Translating Research into Practice“. In: *Topics in Stroke Rehabilitation*, 11: 4, 2004, S. 11-19.

#### **Feucht et al. 2015**

Feucht, J./Opferk, K./Lang, P./Kayser, S./Hartl, L./Bethge, W./Matthes-Martin, S./Bader, P./Albert, M./Maecker-Kolhoff, B. et al.: „Adoptive T-Cell Therapy with Hexon-Specific Th1 Cells as a Treatment of Refractory Adenovirus Infection after HSCT“. In: *Blood*, 125: 12, 2015, S. 1986-1994.

#### **Feußner et al. 2014**

Feußner, H./Becker, V./Bauer, M./Kranzfelder, M./Schirren, R./Lüth, T./Meining, A./Wilhelm, D.: „Developments in Flexible Endoscopic Surgery: A Review“. In: *Journal of Clinical and Experimental Gastroenterology*, 8, 2014, S. 31-42.

#### **Feußner/Wilhelm 2016**

Feußner, H./Wilhelm, D.: „Minimalinvasive Chirurgie und ‚Robotic Surgery‘: Chirurgie 4.0?“ In: *Chirurg*, 87: 3, 2016, S. 189-194.

#### **Forbrich et al. 2013**

Forbrich, A./Paproski, R./Hitt, M./Zemp, R.: „Microbubble-Enhanced Ultrasound Liberation of mRNA Biomarkers in Vitro“. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 39: 6, 2013, S. 1087-1093.

#### **Frerichs et al. 2014**

Frerichs, I./Becher, T./Weiler, N.: „Methodology of Electrical Impedance Tomography-Derived Measures of Regional Lung Ventilation“. In: *Critical Care*, 18: 6, 2014, S. 635 f.

#### **Friedrich et al. 2009**

Friedrich, P./Clauss, J./Scholz, A./Wolf, B.: „Sensoren für telemedizinische Anwendungen“. In: Gros, F./Middeke, M./Smetak, N. (Hrsg.): *Praktische Telemedizin in Kardiologie und Hypertensiologie*, Stuttgart: Thieme Verlag 2009, S. 6-13.

#### **Gerlinger/Rosenbrock 2004**

Gerlinger T./Rosenbrock, R.: *Gesundheitspolitik. Eine systematische Einführung*, Bern, Göttingen, Seattle, Toronto: Verlag Hans Huber 2004.

#### **Ginsburg/Willard 2009**

Ginsburg, G./Willard, H.: „Genomic and Personalized Medicine: Foundations and Applications“. In: *Translational Research*, 154: 6, 2009, S. 277-287.

#### **Greiner/Knittel 2011**

Greiner, W./Knittel, M.: „Wirtschaftliche Potentiale individualisierter Medizin“. In: *PharmacoEconomics – German Research Articles*, 9: 1, 2011, S. 45-54.

#### **Gromann et al. 2016**

Gromann, L./Bequé, D./Scherer, K./Willer, K./Birnbacher, L./Willner, M./Herzen, J./Grandl, S./Hellerhoff, K./Sperl, J./Pfeiffer, F./Cozzini, C.: „Low-Dose, Phase-Contrast Mammography with High Signal-to-Noise Ratio“. In: *Biomedical Optics Express*, 7: 2, 2016, S. 381-391.

#### **Groß 2013**

Groß, D.: „Ethische und soziale Anforderungen an die Gestaltung von Wertschöpfungssystemen unter besonderer Berücksichtigung personenbezogener Dienstleistungen“. In: Schuh, G./Stich, V. (Hrsg.): *Tech4P – Strategien für die Technikintegration bei personenbezogenen Dienstleistungen*, Aachen 2013, S. 293-315.

#### **Haberkorn et al. 2016**

Haberkorn, U./Eder, M./Kopka, K./Babich, J./Eisenhut, M.: „New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy“. In: *Clinical Cancer Research*, 22: 1, 2016, S. 9-15.

#### **Haude et al. 2016**

Haude, M./Ince, H./Abizaid, A./Toelg, R./Lemos, P./von Birgelen, C./Christiansen, E./Wijns, W./Neumann, F./Kaiser, C. et al.: „Safety and Performance of the Second-Generation Drug-Eluting Absorbable Metal Scaffold in Patients with De-Novo Coronary Artery Lesions (BIOSOLVE-II): 6 Month Results of a Prospective, Multicentre, Non-Randomised, First-in-Man Trial“. In: *The Lancet*, 387, 2016, S. 31-39.

#### **Heidbuchel/Hindricks 2015**

Heidbuchel, H./Hindricks, G.: „The Year in Cardiology 2014: Arrhythmias and Device Therapy“. In: *European Heart Journal*, 36: 5, 2015, S. 270-278.

**Hess et al. 2010**

Hess, C./Wiegmann, B./Maurer, A./Fischer, P./Möller, L./Martin, U./Hilfiker, A./Haverich, A./Fischer, S.: „Reduced Thrombocyte Adhesion to Endothelialized Poly 4-Methyl-1-Pentene Gas Exchange Membranes – A First Step Toward Bioartificial Lung Development“. In: *Tissue Engineering Part A*, 16: 10, 2010, S. 3043–3053.

**Hetzer et al. 1998**

Hetzer, R./Potapov, E./Müller, J./Loebe, M./Hummel, M./Weng, Y./Warnecke, H./Lange, P.: „Daily Noninvasive Rejection Monitoring Improves Long-Term Survival in Pediatric Heart Transplantation“. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, 66: 4, 1998, S. 1343–1349.

**Hoeckelmann et al. 2015**

Hoeckelmann, M./Rudas, I./Fiorini, P./Kirchner, F./Haidegger, T.: „Current Capabilities and Development Potential in Surgical Robotics“. In: *International Journal of Advanced Robotic Systems*, 12: 61, 2015, S. 1–39.

**Hommel et al. 2016**

Hommel, H./Perka, C./Pfitzner, T.: „Preliminary Results of a New Surgical Technique in Total Knee Arthroplasty (TKA) Using the Native Ligament Tension for Femoral Implant Positioning in Varus Osteoarthritis“. In: *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 136: 7, 2016, S. 991–997.

**Hood et al. 2004**

Hood, L./Heath, J./Phelps, M./Lin, B.: „Systems Biology and New Technologies Enable Predictive and Preventative Medicine“. In: *Science*, 306: 5696, 2004, S. 640–643.

**Hotta/Yamanaka 2015**

Hotta, A./Yamanaka, S.: „From Genomics to Gene Therapy: Induced Pluripotent Stem Cells Meet Genome Editing“. In: *Annual Review of Genetics*, 49, 2015, S. 47–70.

**Hough/Rocha 2010**

Hough, R./Rocha, V.: „Transplant Outcomes in Acute Leukemia, II“. In: *Seminars in Hematology*, 47: 1, 2010, S. 51–58.

**Hovorka 2011**

Hovorka, R.: „Closed-Loop Insulin Delivery: From Bench to Clinical Practice“. In: *Nature Reviews Endocrinology*, 7, 2011, S. 385–395.

**Hüsing et al. 2008**

Hüsing, B./Hartig, J./Bührlen, B./Reiß, T./Gaisser, S.: „Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem“. In: *Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB-Arbeitsbericht 126)*, 2008.

**Hunter 2016**

Hunter, P.: „The Virtual Physiological Human: The Physiome Project Aims to Develop Reproducible, Multiscale Models for Clinical Practice“. In: *IEEE pulse* 7: 4, 2016, S. 36–42.

**Javadi et al. 2016**

Javadi, S./Nabavi, A./Giordano, M./Faghihzadeh, E./Samii, A.: „Evaluation of Diffusion Tensor Imaging-Based Tractography of the Corticospinal Tract: A Correlative Study With Intraoperative Magnetic Resonance Imaging and Direct Electrical Subcortical Stimulation“. In: *Neurosurgery*, 80: 2, 2016, S. 287–299.

**Jo et al. 2016**

Jo, S./Ku, S./Won, Y./Kim, S./Kwon, I.: „Targeted Nanotherapeutics for Future Personalized Medicine: Recent Progress in Cancer Therapy“. In: *Theranostics*, 6: 9, 2016, S. 1362.

**Jörn et al. 2016**

Jörn, D./Kohorst, P./Besdo, S./Borchers, L./Stiesch, M.: „Three-Dimensional Nonlinear Finite Element Analysis and Microcomputed Tomography Evaluation of Microgap Formation in a Dental Implant under Oblique Loading“. In: *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 3: 1, 2016, S. 32–42.

**EACTS/ESC 2012**

Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): „Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (Version 2012)“. *European Heart Journal*, 33: 19, 2012, S. 2451–2496.

**Jolesz 2014**

Jolesz, F. (Hrsg.): *Intraoperative Imaging and Image Guided Therapy*, New York: Springer-Verlag 2014.

**Justino et al. 2016**

Justino, C./Duarte, A./Rocha-Santos, T.: „Immunosensors in Clinical Laboratory Diagnostics“. In: *Advances in Clinical Chemistry*, 73, 2016, S. 65–108.

**Kamps 2010**

Kamps, H.: „Maßgeschneiderte Medizin – der wichtige Unterschied zwischen Individuum und Person“. In: *Deutsches Ärzteblatt*, 107: 50, 2010, S. A 2490 f.

**Karar et al. 2011**

Karar, M./John, M./Holzhey, D./Falk, V./Mohr, F./Burger, O.: „Model-Updated Image-Guided Minimally Invasive Off-Pump Transcatheter Aortic Valve Implantation“. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 14: 1, 2011, S. 275–282.

**Keshvari et al. 2014**

Keshvari, M./Hajibeigi, B./Azarkeivan, A./Keyvani, H./Behnava, B./Hosseini, S./Sharafi, H./Alavian, S.: „Seroepidemiology of Human T-Cell Lymphotropic Virus Among Iranian Adult Thalassaemic Patients“. In: *Transfusion Medicine*, 24: 4, 2014, S. 227–232.

**Kessel et al. 2016**

Kessel, L./Andresen, J./Tendal, B./Erngaard, D./Flesner, P./Hjortdal, J.: „Toric Intraocular Lenses in the Correction of Astigmatism During Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis“. In: *Ophthalmology*, 123: 2, 2016, S. 275–286.

**Kiessling et al. 2014**

Kiessling, F./Fokong, S./Bzyl, J./Lederle, W./Palmowski, M./Lammers, T.: „Recent Advances in Molecular, Multimodal and Theranostic Ultrasound Imaging“. In: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 72: 1, 2014, S. 15–27.

**Knox 2015**

Knox, G.: „Intraoperative Autologous Bone Grafting with 3D CAD/CAM“. In: *Journal of Neurological Surgery (Part B: Skull Base)*, 76, 2015.

**Koch et al. 2010**

Koch, S./Flanagan, T./Sachweh, J./Tanios, F./Schnoering, H./Deichmann, T./Ellä, V./Kellomäki, M./Gronloh, N./Gries, T. et al.: „Fibrin-Polylactide-Based Tissue-Engineered Vascular Graft in the Arterial Circulation“. In: *Biomaterials* 31: 17, 2010, S. 4731–4739.

**Köhler et al. 2012**

Köhler, F./Winkler, S./Schieber, M./Sechtem, U./Stangl, K./Böhm, M./de Brouwerd, S./Perrin, E./Baumann, G./Gelbrich, G. et al.: „Telemedicine in Heart Failure: Pre-Specified and Exploratory Subgroup Analyses from the TIM-HF Trial“. In: *International Journal of Cardiology*, 161: 3, 2012, S. 143–150.

**Kollar/Rengan 2014**

Kollar, L./Rengan, R.: „Stereotactic Body Radiotherapy“. In: *Seminars in Oncology*, 41: 6, 2014, S. 776–789.

**Koppara et al. 2015**

Koppara, T./Cheng, Q./Joner, M./Yahagai, K./Sanchez, O./Mori, H./Feygin, J./Kolodgie, F./Virmani, R.: „Confocal Imaging of Paclitaxel Induced Vascular Response after Application of a Novel Drug-Coated Ballon“. In: *Journal of the American College of Cardiology*, 6: 10, 2015.

**Koy et al. 2016**

Koy, A./Weinsheimer, M./Pauls, K./Kühn, A./Krause, P./Huebl, J./Schneider, G.-H./Deuschl, G./Erasmí, R./Falk, D. et al.: „German Registry of Paediatric Deep Brain Stimulation in Patients with Childhood-Onset Dystonia (GEPESTIM)“. In: *European Journal of Paediatric Neurology*, 21: 1, 2016, S. 136–146.

**Krumholz 2014**

Krumholz, H.: „Big Data and New Knowledge in Medicine: The Thinking, Training, and Tools Needed for a Learning Health System“. In: *Health Affairs*, 33: 7, 2014, S. 1163–1170.

**Langanke et al. 2013**

Langanke, M./Fischer, T./Erdmann, P./Brothers, K.: „Gesundheitliche Eigenverantwortung im Kontext Individualisierter Medizin“. In: *Ethik in der Medizin*, 25: 3, 2013, S. 243–250.

**Langreth/Waldholz 1999**

Langreth, R./Waldholz, M.: „New Era of Personalized Medicine Targeting Drugs for Each Unique Genetic Profile“. In: *The Oncologist*, 4: 5, 1999, S. 426–427.

**Larsson et al. 2012**

Larsson, S./Lawyer, P./Garellick, G./Lindahl, B./Lundström, M.: „Use of 13 Disease Registries in 5 Countries Demonstrates the Potential to use Outcome Data to Improve Health Care's Value“. In: *Health Affairs*, 31: 1, 2012, S. 1–7.

**Lawyer et al. 2014**

Lawyer, P./Schweizer, C./Clawson, J./Larsson, S.: „Competing on Outcomes: Winning Strategies for Value-Based Health Care“. In: *BCG perspectives*, 2014.

**Learmonth et al. 2007**

Learmonth, I./Young, C./Rorabeck, C.: „The Operation of the Century: Total Hip Replacement“. In: *The Lancet*, 370: 9597, 2007, S. 1508–1519.

**Lee et al. 2015**

Lee, D./Bae, C./Kwon, S./Park, J.: „User-Friendly 3D Bioassays with Cell-Containing Hydrogel Modules: Narrowing the Gap Between Microfluidic Bioassays and Clinical End-Users' Needs“. In: *Lab on a Chip*, 15: 11, 2015, S. 2379–2387.

**Leelarathna et al. 2014**

Leelarathna, L./Dellweg, S./Mader, J./Allen, J./Benesch, C./Doll, W./Ellmerer, M./Hartnell, S./Heinemann, L./Kojzar, H. et al.: „Day and Night Home Closed-Loop Insulin Delivery in Adults with Type 1 Diabetes: Three-Center Randomized Crossover Study“. In: *Diabetes Care*, 37: 7, 2014, S. 1931–1937.

**Lehnert/König 2012**

Lehnert, T./König, H.: „Auswirkungen von Multimorbidität auf die Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsleistungen und die Versorgungskosten“. In: *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 55: 5, 2012, S. 685–692.

**Lenkungskreis 2012**

Lenkungskreis für den Nationalen Strategieprozess „Innovationen für die Medizintechnik“ (Hrsg.): *Schlussbericht: Nationaler Strategieprozess „Innovationen in der Medizintechnik“*. Paderborn: Druck-Buch-Verlag 2012.

**Leopoldina et al. 2014**

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (Hrsg.): *Individualisierte Medizin – Voraussetzungen und Konsequenzen* (Stellungnahme), Berlin: mediabogen – Fiedler-Nöschel GbR 2014.

**Luppa et al. 2016**

Luppa, P./Bietenbeck, A./Beaudoin, C./Giannetti, A.: „Clinically Relevant Analytical Techniques, Organizational Concepts for Application and Future Perspectives of Point-of-Care Testing“. In: *Biotechnology Advances*, 34: 3, 2016, S. 139–60.

**Luppa/Junker 2017**

Luppa, P./Junker, R. (Hrsg.): *POCT – Patientennahe Labordiagnostik*, Heidelberg: Springer Verlag 2017.

**Lysaght et al. 2008**

Lysaght, M./Jaklenec, A./Deweerd, E.: „Great Expectations: Private Sector Activity in Tissue Engineering, Regenerative Medicine, and Stem Cell Therapeutics“. In: *Tissue Engineering (Part A)*, 14: 2, 2008, S. 305–315.

**Maeder/Gersbach 2016**

Maeder, M./Gersbach, C.: „Genome-Editing Technologies for Gene and Cell Therapy“. In: *Molecular Therapy*, 24: 3, 2016, S. 430–446.

**Mankoff 2016**

Mankoff, D.: „Development of Companion Diagnostics“. In: *Seminars in Nuclear Medicine*, 46: 1, 2016, S. 47–56.

**Manzeschke et al. 2013**

Manzeschke, A./Weber, K./Rother, E./Fangerau, H.: *Ergebnisse der Studie „Ethische Fragen im Bereich Altersgerechter Assistenzsysteme“*, Ludwigsfelde: Druckerei Thiel Gruppe 2013.

**Martin et al. 2015**

Martin, R./Kwon, D./Chalikonda, S./Sellers, M./Kotz, E./Scoggins, C./Watkins, K.: „Treatment of 200 Locally Advanced (Stage III) Pancreatic Adenocarcinoma Patients with Irreversible Electroporation: Safety and Efficacy“. In: *Annals of Surgery*, 262: 3, 2015, S. 486–494.

**Matsumoto et al. 2016**

Matsumoto, T./Takami, T./Sakaida, I.: „Cell Transplantation as a Non-Invasive Strategy for Treating Liver Fibrosis“. In: *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 10: 5, 2016, S. 639–648.

**Maus et al. 2014**

Maus, M./Grupp, S./Porter, D./June, C.: „Antibody-Modified T Cells: CARs Take the Front Seat for Hematologic Malignancies“. In: *Blood*, 123: 17, 2014, S. 2625–2635.

**Mayer 2016**

Mayer, G.: „Was gut für alle ist, ist nicht immer gut für jeden. ‚Medizin nach Leitlinien‘ und ‚personalisierte Medizin‘: Zwei inkompatible Konzepte?“ In: *Austrian Journal of Hypertension*, 20: 1, 2016, S. 11–15.

**McLeod et al. 2015**

McLeod, C./Boersma, L./Okamura, H./Friedman, P.: „The Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator: State-of-the-Art Review“. In: *European Heart Journal*, 2015.

**McRae et al. 2016**

McRae, M./Simmons, G./Wong, J./McDevitt, J.: „Programmable Bio-Nanochip Platform: A Point-of-Care Biosensor System with the Capacity to Learn“. In: *Accounts of Chemical Research*, 49: 7, 2016, S. 1359–1368.



#### **Medizinproduktegesetz – MPG 2002**

Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 16 des Gesetzes vom 23. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3191) geändert worden ist.

#### **Melzer et al. 2012**

Melzer, A./Cochran, S./Pentrice, P./MacDonald, M./Wang, Z./Cuschieri, A.: „The Importance of Physics to Progress in Medical Treatment“. In: *The Lancet*, 379: 9825, 2012, S. 1534-1543.

#### **Mirzadeh et al. 2016**

Mirzadeh, Z./Bari, A./Lozano, A.: „The Rationale for Deep Brain Stimulation in Alzheimer’s Disease“. In: *Journal of Neural Transmission*, 123: 7, 2016, S. 775-783.

#### **Mistrík/Jolly 2016**

Mistrík, P./Jolly, C.: „Optimal Electrode Length to Match Patient Specific Cochlear Anatomy“. In: *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 133: Suppl. 1, 2016, S. 68-71.

#### **Mombelli et al. 2012**

Mombelli, A./Muller, N./Cionca, N.: „The Epidemiology of Peri-Implantitis“. In: *Clinical Oral Implants Research*, 23: 6, 2012, S. 7-76.

#### **Moreira et al. 2016**

Moreira, R./Neusser, C./Kruse, M./Mulderigg, S./Wolf, F./Spillner, J./Schmitz-Rode, T./Jockenhoevel, S./Mela, P.: „Tissue-Engineered Fibrin-Based Heart Valve with Bio-Inspired Textile Reinforcement“. In: *Advanced Healthcare Materials*, 5: 16, 2016, S. 2113-2121.

#### **Morelli et al. 2016**

Morelli, S./Salerno, S./Ahmed, H./Piscioneri, A./Bartolo, L.: „Recent Strategies Combining Biomaterials and Stem Cells for Bone, Liver and Skin Regeneration“. In: *Current Stem Cell Research and Therapy*, 11: 8, 2016, S. 676-691.

#### **Müller et al. 2013**

Müller, A./Rybak, K./Klingenheben, T./Schumacher, B./Israel, C./Helms, T./Oeff, M./Perings, C./Sack, S./Piorkowski, C./Preissler, R./Zugck, C./Schwab, J.: „Empfehlungen zum Telemonitoring bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern, Defibrillatoren und kardialen Resynchronisationssystemen“. In: *Kardiologie*, 7: 3, 2013, S. 181-193.

#### **Müller et al. 2011**

Müller, A./Schwab, J./Oeff, M./Helms, T./Pfeiffer, D./Bosch, R./Zugck, C./Sack, S.: „TeleMonitoring-Systeme in der Kardiologie“ – Empfehlungen zum Einsatz des Telemonitoring in der Kardiologie (VDE/DGK-Thesenpapier)“. In: *Duesberg, F. (Hrsg.): e-Health, Solingen: medical future Verlag 2011, S. 45-47.*

#### **National Institutes of Health**

National Institutes of Health: *Precision Medicine Initiative Program*. URL: <https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program> [Stand: 15.05.2017].

#### **Nabavi et al. 2001**

Nabavi, A./Black, P./Gering, D./Westin, C-F./Mehta, V./Pergolizzi, R./Ferrant, M./Warfield, S./Hata, N. et al.: „Serial Intraoperative Magnetic Resonance Imaging of Brain Shift“. In: *Neurosurgery*, 48: 4, 2001, S. 787-797.

#### **Nabavi et al. 2009**

Nabavi, A./Goebel, S./Doerner, L./Warneke, N./Ulmer, S./Mehdorn, M.: „Awake Craniotomy and Intraoperative Magnetic Resonance Imaging: Patient Selection, Preparation, and Technique“. In: *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 19: 4, 2009, S. 191-196.

#### **Nakamura et al. 2014**

Nakamura, K./Sasaki, T./Ohga, S./Yoshitake, T./Terashima, K./Asai, K./Matsumoto, K./Shioyama, Y./Honda, H.: „Recent Advances in Radiation Oncology: Intensity-Modulated Radiotherapy, a Clinical Perspective“. In: *International Journal of Clinical Oncology*, 19: 4, 2014, S. 564-569.

#### **Netravali et al. 2013**

Netravali, N./Shen, F./Park, Y./Bargar, W.: „A Perspective on Robotic Assistance for Knee Arthroplasty“. In: *Advances in Orthopedics*, 2013, S. 1-9.

#### **Neugebauer/Heusser 2014**

Neugebauer, E./Heusser, P.: „Personalisierte oder Personenzentrierte Medizin?“ In: *Das Gesundheitswesen*, 76: 11, 2014, S. 694-695.

#### **Niederlag et al. 2009**

Niederlag, W./Lemke, H./Golubnitschaja, O./Rienhoff, O. (Hrsg.): *Personalisierte Medizin*, Dresden: Health Academy 2009.

#### **Niederlag et al. 2010**

Niederlag, W./Lemke, H./Rienhoff, O. (Hrsg.): *Personalisierte Medizin und Informationstechnologie*, Dresden: Health Academy 2010.

**Ntziachristos 2006**

Ntziachristos, V.: „Fluorescence Molecular Imaging“. In: *Annual Review of Biomedical Engineering*, 8, 2006, S. 1–33.

**Parkinson et al. 2012**

Parkinson, D. R./Johnson, B. E./Sledge, G. W.: „Making Personalized Cancer Medicine a Reality: Challenges and Opportunities in the Development of Biomarkers and Companion Diagnostics“. In: *Clin Cancer Res*, 18: 3, 2012, S. 619–624.

**Penzkofer et al. 2010**

Penzkofer, T./Isfort, P./Bruners, P./Wiemann, C./Kyriakou, Y./Kalendar, W./Günther, R./Schmitz-Rode, T./Mahnken, A.: „Robot Arm Based Flat Panel CT-Guided Electromagnetic Tracked Spine Interventions: Phantom and Animal Model Experiments“. In: *European Radiology*, 20: 11, 2010, S. 2656–2662.

**Penzkofer et al. 2014**

Penzkofer, T./Isfort, P./Na, H./Wilkmann, C./Osterhue, S./Besting, A./Hänisch, C./Bisplinghoff, S./Jansing, J./von Werder, S. et al.: „Technical Concepts for Vascular Electromagnetic Navigated Interventions: Aortic in Situ Fenestration and Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunts“. In: *Biomedical Engineering*, 59: 2, 2014, S. 153–163.

**Pereira et al. 2014**

Pereira, G./Traugher, M./Muzic, R.: „The Role of Imaging in Radiation Therapy Planning: Past, Present, and Future“. In: *BioMed Research International*, 2014.

**Pers et al. 2016**

Pers, Y./Rackwitz, L./Ferreira, R./Pullig, O./Delfour, C./Barry, F./Sensebe, L./Casteilla, L./Fleury, S./Bourin, P. et al.: „Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial“. In: *Stem Cells Translational Medicine*, 5: 7, 2016, S. 847–856.

**Piazza/Cribier 2012**

Piazza, N./Cribier, A.: „Transcatheter Aortic Valve Implantation“. In: Naber, C./Baumbach, A./Vahanian, A. (Hrsg.): *The PCR-EAPCI Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine Textbook* (Volume III), Europa Digital Publishing 2012.

**Poellinger et al. 2011**

Poellinger, A./Burock, S./Grosenick, D./Hagen, A./Ludemann, L./Diekmann, F./Engelken, F./Macdonald, R./Rinneberg, H./Schlag, P.: „Breast Cancer: Early- and Late-Fluorescence Near-Infrared Imaging with Indocyanine Green-a Preliminary Study“. In: *Radiology*, 258: 2, 2011, S. 409–416.

**Pommerening 2013**

Pommerening, K.: „Personalisierte Medizin: Herausforderungen für den Datenschutz und die IT-Sicherheit“. In: Anzinger, H./Hamacher, K./Katzenbeisser, S. (Hrsg.): *Schutz genetischer, medizinischer und sozialer Daten als multidisziplinäre Aufgabe*, Heidelberg: Springer Verlag 2013, S. 21–37.

**Porter 2010**

Porter, M.: „What Is Value in Health Care?“ In: *New England Journal of Medicine*, 363: 26, 2010, S. 2477–2481.

**Porter et al. 2016**

Porter, M./Larsson, S./Thomas, H.: „Standardizing Patient Outcomes Measurement“. *New England Journal of Medicine*, 374: 6, 2016, S. 504–506.

**Prokop et al. 2011**

Prokop, M./Galanski, M./Schäfer-Prokop, C./van der Molen, A. (Hrsg.): *Ganzkörper-Computertomographie*, Stuttgart: Thieme Verlag 2011.

**Rau et al. 2015**

Rau, T./Lenarz, T./Majdani, O.: „Individual Optimization of the Insertion of a Preformed Cochlear Implant Electrode Array“. In: *International Journal of Otolaryngology*, 2015.

**Reuter et al. 2015**

Reuter, J./Spacek, D./Snyder, M.: „High-Throughput Sequencing Technologies“. In: *Molecular Cell*, 58: 4, 2015, S. 586–597.

**Richtlinie 90/385/EWG**

Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (ABl. L 189, 20.07.1990, p. 17), zuletzt geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 (ABl. L247, 21.09.2007, p. 21).



#### **Richtlinie 93/42/EWG**

Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169, 12.07.1993, p. 1), zuletzt geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 (ABl. L247, 21.09.2007, p. 21).

#### **Richtlinie 98/79/EG**

Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (ABl. L 331, 07.12.1998, p. 1), zuletzt geändert durch Richtlinie 2011/100/EU der Kommission vom 20. Dezember 2011 (ABl. L341, 20.12.2011, p. 50).

#### **Rinck 2014**

Rinck, P.: *Magnetic Resonance in Medicine. The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum* (8 Edition), The Round Table Foundation 2014.

#### **Sadeghi-Naini et al. 2013**

Sadeghi-Naini, A./Falou, O./Tadayyon, H./Al-Mahrouki, A./Tran, W./Papanicolau, N./Kolios, M./Czarnota, G.: „Conventional Frequency Ultrasonic Biomarkers of Cancer Treatment Response in Vivo“. In: *Translational Oncology*, 6: 3, 2013, S. 234–243.

#### **Sanna et al. 2014**

Sanna, T./Diener, H./Passman, R./Di Lazzaro, V./Bernstein, R./Morillo, C./Rymer, M./Thijs, V./Rogers, T./Beckers, F./Lindborg, K./Brachmann, J.: „Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation“. In: *New England Journal of Medicine*, 370: 26, 2014, S. 2478–2486.

#### **Schae/McBride 2015**

Schae, D./McBride, W.: „Opportunities and Challenges of Radiotherapy for Treating Cancer“. In: *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12: 9, 2015, S. 527–540.

#### **Schimming/Schmelzeisen 2004**

Schimming, R./Schmelzeisen, R.: „Tissue-Engineered Bone for Maxillary Sinus Augmentation“. In: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62: 6, 2004, S. 724–729.

#### **Schleidgen et al. 2013**

Schleidgen, S./Klingler, C./Bertram, T./Rogowski, W./Marckmann, G.: „What is Personalized Medicine: Sharpening a Vague Term Based on a Systematic Literature Review“. In: *BMC Medical Ethics* 14: 1, 2013.

#### **Schleidgen/Marckmann 2013a**

Schleidgen, S./Marckmann, G.: „Alter Wein in neuen Schläuchen? Ethische Implikationen der individualisierten Medizin“. In: *Ethik in der Medizin*, 25: 3, 2013, S. 223–231.

#### **Schleidgen/Marckmann 2013b**

Schleidgen, S./Marckmann, G.: „Re-Focusing the Ethical Discourse on Personalized Medicine: a Qualitative Interview Study with Stakeholders in the German Healthcare System“. In: *BMC Medical Ethics*, 14: 20, 2013.

#### **Schlötelburg 2012**

Schlötelburg, C.: „Personalisierte Medizintechnik“. In: *Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung*, 7: 8, 2012, S. 17–20.

#### **Schmidt-Bleek et al. 2015**

Schmidt-Bleek, K./Willie, B./Schwabe, P./Seemann, P./Duda, G.: „BMPs in Bone Regeneration: Less is More Effective, a Paradigm-Shift“. In: *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 27, 2015, S. 141–148.

#### **Schmitz/Grabow 2015**

Schmitz, K-P./Grabow, N.: „Kardiovaskuläre Implantate – Trends in der Stenttechnologie“. In: *Nova Acta Leopoldina* (N.F.), 122: 410, 2015, S. 143–162.

#### **Schneider/Schneider 2012**

Schneider, B./Schneider, U.: „Health Behaviour and Health Assessment: Evidence from German Microdata“. In: *Economics Research International*, 2012.

#### **Schober/Heindel 2010**

Schober, O./Heindel, W.: *PET-CT Hybrid Imaging*, Stuttgart: Thieme Verlag 2010.

#### **Schönermark 2015**

Schönermark, M. P.: „Nutzenbewertung in der Medizintechnik.“ *HNO*, 63: 8, 2015, S. 586–588.

#### **Schork 2015**

Schork, N.: „Personalized Medicine: Time for One-Person Trials“. In: *Nature*, 520: 7549, 2015, S. 609–611.

#### **Schumer et al. 2016**

Schumer, E./Black, M./Monreal, G./Slaughter, M.: „Left Ventricular Assist Devices: Current Controversies and Future Directions“. In: *European Heart Journal*, 37: 46, 2016, S. 3434–3439.

**Senju 2016**

Senju, S.: „iPS-Cell Derived Dendritic Cells and Macrophages for Cancer Therapy“. In: *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, 57: 8, 2016, S. 1074–1079.

**Siddiqui et al. 2015**

Siddiqui, M./Truong, H./Rais-Bahrami, S./Stamatakis, L./Logan, J./Walton-Diaz, A./Turkbey, B./Choyke, P./Wood, B./Simon, R./Pinto, P.: „Clinical Implications of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Based Nomogram Applied to Prostate Cancer Active Surveillance“. In: *Journal of Urology*, 193: 6, 2015, S. 1943–1949.

**Soares/Moore 2016**

Soares, J./Moore, J. Jr.: „Biomechanical Challenges to Polymeric Biodegradable Stents“. In: *Annals of Biomedical Engineering*, 44: 2, 2016, S. 560–579.

**Song et al. 2014**

Song, L./Murphy, S./Yang, B./Xu, Y./Zhang, Y./Atala, A.: „Bladder Acellular Matrix and Its Application in Bladder Augmentation“. In: *Tissue Engineering (Part B: Reviews)*, 20: 2, 2014, S. 163–172.

**SooHoo et al. 2014**

SooHoo, J./Seibold, L./Radcliffe, N./Kahook, M.: „Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Current Implants and Future Innovations“. In: *Canadian Journal of Ophthalmology*, 49: 6, 2014, S. 528–533.

**Spitkovsky et al. 2016**

Spitkovsky, D./Lemke, K./Förster, T./Römer, R./Wiedemeier, S./Hescheler, J./Sachinidis, A./Gastrock, G.: „Generation of Cardiomyocytes in Pipe-Based Microbioreactor Under Segmented Flow“. In: *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38: 5, 2016, S. 1883–1896.

**Statistisches Bundesamt 2006**

Sachverständigenrat zur Begutachtung der gesamtwirtschaftlichen Entwicklung: Herausforderungen des demografischen Wandels. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2007.

**Stein et al. 2010**

Stein, S./Ott, M./Schulze-Strasser, S./Jauch, A./Schmid, M./Schwäble, J./Glimm, H./Koehl, U./Kühlcke, K./Schlegelberger, B. et al.: „Genomic Instability and Myelodysplasia with Monosomy 7 Caused by EV11 Activation After Gene Therapy for Chronic Granulomatous Disease“. In: *Nature Medicine*, 16: 2, 2010, S. 198–204.

**Steindorff et al. 2014**

Steindorff, M./Lehl, H./Winkel, A./Stiesch, M.: „Innovative Approaches to Regenerate Teeth by Tissue Engineering“. In: *Archives of Oral Biology*, 59: 2, 2014, S. 158–166.

**Steinke et al. 2015**

Steinke, M./Dally, I./Friedel, G./Wallis, H./Wallis, T.: „Host-Integration of a Tissue-Engineered Airway Patch: Two-Year Follow-Up in a Single Patient“. In: *Tissue Engineering*, 21: 3-4, 2015, S. 573–579.

**Stiesch/Eisenburger 2006**

Stiesch, M./Eisenburger, M.: „Aktuelle Versorgungsmöglichkeiten in der Implantatprothetik“. In: *Die Quintessenz*, 57: 12, 2006, S. 1343–1353.

**Stingl et al. 2015**

Stingl, K./Bartz-Schmidt, K./Besch, D./Chee, C./Cottrill, C./Gekeler, F./Groppe, M./Jackson, T./MacLaren, R./Koitschev, A.: „Subretinal Visual Implant Alpha IMS – Clinical Trial Interim Report“. In: *Vision Research*, 111: Part B, 2015, S. 149–160.

**Stoffels et al. 2015**

Stoffels, I./Morscher, S./Helfrich, I./Hillen, U./Lehy, J./Burton, N./Sardella, T./Claussen, J./Poepfel, T./Bachmann, H./Roesch, A./Griewank, K./Schadendorf, D./Gunzer, M./Klode, J.: „Metastatic Status of Sentinel Lymph Nodes in Melanoma Determined Noninvasively with Multispectral Optoacoustic Imaging“. In: *Science Translational Medicine*, 317: 7, 2015, S. 317 f.

**Stummer et al. 2006**

Stummer, W./Pichlmeier, U./Meinel, T./Wiestler, O./Zanella, F./Reulen, H.-J.: „Fluorescence-Guided Surgery with 5-Aminolevulinic Acid for Resection of Malignant Glioma: a Randomised Controlled Multicentre Phase III Trial“. In: *The Lancet Oncology*, 7: 5, 2006, S. 392–401.

**Sun et al. 2015**

Sun, Y./Giacobbe, P./Tang, C./Barr, M./Rajji, T./Kennedy, S./Fitzgerald, P./Lozano, A./Wong, W./Daskalakis, Z.: „Deep Brain Stimulation Modulates Gamma Oscillations and Theta-Gamma Coupling in Treatment Resistant Depression“. In: *Brain Stimulation*, 8: 6, 2015, S. 1033–1042.

**SVR-Gesundheit 2014**

SVR-Gesundheit – Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: *Bedarfsgerechte Versorgung. Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche*.

**Takahashi et al. 2007**

Takahashi, K./Tanabe, K./Ohnuki, M./Narita, M./Ichisaka, T./Tomoda, K./Yamanaka, S.: „Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors“. In: *Cell*, 131: 5, 2007, S. 861-872.

**Timmermann et al. 2015**

Timmermann, L./Jain, R./Chen, L./Maarouf, M./Barbe, M./Allert, N./Brücke, T./Kaiser, I./Beirer, S./Sejio, F. et al.: „Multiple-Source Current Steering in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease (the VANTAGE study): A Non-Randomized, Prospective, Multicentre, Open-Label Study“. In: *The Lancet Neurology*, 14: 7, 2015, S. 693-701.

**Tischer et al. 2014**

Tischer, S./Priesner, C./Heuft, H./Goudeva, L./Mende, W./Barthold, M./Klöß, S./Arseniev, L./Aleksandrova, K./Maecker-Kolhoff, B. et al.: „Rapid Generation of Clinical-Grade Antiviral T-Cells: Selection of Suitable T-Cell Donors and GMP-Compliant Manufacturing of Antiviral T-Cells“. In: *Journal of Translational Medicine*, 12: 1, 2014, S. 336 f.

**Trusheim/Berndt 2015**

Trusheim, M./Berndt, E.: „The Clinical Benefits, Ethics, and Economics of Stratified Medicine and Companion Diagnostics“. In: *Drug Discovery Today*, 20: 12, 2015, S. 1439-1450.

**Tudorache et al. 2016**

Tudorache, I./Horke, A./Cebotari, S./Sarikouch, S./Boethig, D./Breymann, T./Beerbaum, P./Bertram, H./Westhoff-Bleck, M./Theodoridis et al.: „Decellularized Aortic Homografts for Aortic Valve and Aorta Ascendens Replacement“. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 50: 1, 2016, S. 89-97.

**Turchetti et al. 2010**

Turchetti, G./Spadoni, E./Geisler, E.: „Health Technology Assessment. Evaluation of Biomedical Innovative Technologies“. In: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 29: 3, 2010, S. 70-76.

**Uhl et al. 2014**

Uhl, M./Herfarth, K./Debus, J.: „Comparing the Use of Protons and Carbon Ions for Treatment“. In: *The Cancer Journal*, 20: 6, 2014, S. 433-439.

**FDA 2013**

US Food and Drug Administration (FDA): *Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development*. Silver Spring, MD 2013.

**Van Dam et al. 2011**

Van Dam, G./Themelis, G./Crane, L./Harlaar, N./Pleijhuis, R./Kelder, W./Sarantopoulos, A./de Jong, J./Arts, H./van der Zee, A./Bart, J./Low, P./Ntziachristos, V.: „Intraoperative Tumor-Specific Fluorescence Imaging in Ovarian Cancer by Folate Receptor- $\alpha$  Targeting: First in-Human Results“. In: *Nature Medicine*, 17: 10, 2011, S. 1315-1319.

**Van Dijk et al. 2014**

Van Dijk, E./Auger, H./Jaszczyszyn, Y./Thermes, C.: „Ten Years of Next-Generation Sequencing Technology“. In: *Trends in Genetics*, 30: 9, 2014, S. 418-426.

**VDE 2010**

Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e. V. (VDE): *VDE-Positionspapier zur Innovationsfinanzierung im Gesundheitswesen*, Frankfurt am Main 2010.

**VDE 2011a**

Verband der Elektrotechnik und Elektronik Informationstechnik e. V. (VDE): *Bioimplantate*, Frankfurt am Main 2011.

**VDE 2011b**

Verband der Elektrotechnik und Elektronik Informationstechnik e. V. (VDE): *Theranostische Implantate*, Frankfurt am Main 2011.

**VDE 2012**

Verband der Elektrotechnik und Elektronik Informationstechnik e. V. (VDE): *Medizintechnische Innovationen in Deutschland*, Frankfurt am Main 2012.

**VDE 2015**

Verband der Elektrotechnik und Elektronik Informationstechnik e. V. (VDE): *Expertenbericht – Biomedizinische Technik*, Frankfurt am Main 2015.

Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung – MPSV) vom 24. Juni 2002 (BGBl. I S. 2131), zuletzt geändert durch Artikel 3 der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten und zur Änderung medizinprodukte-rechtlicher Vorschriften vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 555).

Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

#### **Vollmann 2013**

Vollmann, J.: „Persönlicher – besser – kostengünstiger? Kritische medizinethische Anfragen an die ‚personalisierte Medizin‘“. In: *Ethik der Medizin*, 25: 3, 2013, S. 233–241.

#### **Von Roth et al. 2014**

Von Roth, P./Abdel, M./Wauer, F./Winkler, T./Wassilew, G./Diederichs, G./Perka, C.: „Significant Muscle Damage After Multiple Revision Total Hip Replacements Through the Direct Lateral Approach“. In: *The Bone and Joint Journal*, 96: B12, 2014, S. 1618–1622.

Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009  
[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/MD-Verordnung\\_542\\_de\\_neu.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/MD-Verordnung_542_de_neu.pdf)

Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika  
[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/IVD-Verordnung\\_541\\_de\\_neu.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/IVD-Verordnung_541_de_neu.pdf)

#### **Weichert 2014**

Weichert, T.: „Big Data, Gesundheit und der Datenschutz“. In: *Datenschutz und Datensicherheit*, 38: 12, 2014, S. 831–838.

#### **Weinandy et al. 2012**

Weinandy, S./Rongen, L./Schreiber, F./Cornelissen, C./Flanagan, T./Mahnken, A./Gries, T./Schmitz-Rode, T./Jockenhoevel, S.: „The BioStent: Novel Concept for a Viable Stent Structure“. In: *Tissue Engineering Part A*, 18: 17–18, 2012, S. 1818–1826.

#### **Wiegmann et al. 2014**

Wiegmann, B./Figueiredo, C./Gras, C./Pflaum, M./Schmeckebier, S./Korossis, S./Haverich, A./Blasczyk, R.: „Prevention of Rejection of Allogeneic Endothelial Cells in a Biohybrid Lung by Silencing HLA-Class I Expression“. In: *Biomaterials*, 35: 28, 2014, S. 8123–8133.

#### **Wienke 2014**

Wienke, A.: „Einbecker Empfehlungen der DGMR zu Rechtsfragen der Personalisierten Medizin“. In: Wienke, A./Dierks, C./Janke, K. (Hrsg.): *Rechtsfragen der Personalisierten Medizin*, Heidelberg: Springer Verlag 2014, S. 592 f.

#### **Williams et al. 2015**

Williams, H./Spencer, K./Sanders, C./Lund, D./Whitley, E./Kaye, J./Dixon, W.: „Dynamic Consent: A Possible Solution to Improve Patient Confidence and Trust in How Electronic Patient Records are Used in Medical Research“. In: *JMIR Medical Informatics*, 3: 1, 2015.

#### **Winkel et al. 2015**

Winkel, A./Dempwolf, W./Gellermann, E./Sluszniak, M./Grade, S./Heuer, W./Eisenburger, M./Menzel, H./Stiesch, M.: „Introducing a Semi-Coated Model to Investigate Antibacterial Effects of Biocompatible Polymers on Titanium Surfaces“. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 16: 2, 2015, S. 4327–4342.

#### **Winkler et al. 2013**

Winkler, E./Ose, D./Glimm, H./Tanner, K./von Kalle, C.: „Personalisierte Medizin und Informed Consent: Klinische und ethische Erwägungen im Rahmen der Entwicklung einer Best Practice Leitlinie für die biobankbasierte Ganzgenomforschung in der Onkologie“. In: *Ethik der Medizin*, 25: 3, 2013, S. 195–203.

#### **Winkler et al. 2014**

Winkler, T./Trampuz, A./Hardt, S./Janz, V./Kleber, C./Perka, C.: „Periprosthetic Infection After Hip Arthroplasty“. In: *Der Orthopäde*, 43: 1, 2014, S. 70–78.

#### **Wöhlke et al. 2013**

Wöhlke, S./Heßling, A./Schick Tanz, S.: „Wenn es persönlich wird in der ‚personalisierten Medizin‘: Aufklärung und Kommunikation aus klinischer Forscher- und Patientenperspektive im empirisch-ethischen Vergleich“. In: *Ethik der Medizin*, 25: 3, 2013, S. 215–222.

#### **Wolf 2005**

Wolf, B.: „Mobilfunk-gestützte medizinische Wissensbasis mit sensorisch interaktiven Mobiltelefonen. Biomedizinische Technik.“ In: *Health Technologies*, 2, 2005, S. 156–158.

#### **Wolf et al. 2014**

Wolf, B./Gausemeier, J. et al.: *Telemedizinische Assistenzsysteme – Technik, Markt, Geschäftsmodelle*, München/Paderborn: Heinz Nixdorf-Stiftung 2014.

**Wolkenhauer et al. 2014**

Wolkenhauer, O./Auffray, C./Brass, O./Clairambault, J./Deutsch, A./Drasdo, D./Gervasio, F./Preziosi, L./Maini, P./Marciniak-Czochra, A. et al.: „Enabling Multiscale Modeling in Systems Medicine“. In: *Genome Medicine*, 6: 21, 2014.

**Yamamoto et al. 2014**

Yamamoto, S./Hamamura, F./Watabe, T./Ikeda, H./Kanai, Y./Watabe, H./Kato, K./Ogata, Y./Hatazawa, J.: „Development of a PET/Cerenkov-Light Hybrid Imaging System“. In: *Medical Physics*, 41: 9, 2014.

**Zeng/Fay 2013**

Zeng, F./Fay, R. (Hrsg.): *Cochlear Implants: Auditory Prostheses and Electric Hearing* (Vol. 20), Berlin: Springer Science & Business Media 2013.

**Zheng et al. 2016**

Zheng, Y./Miller, G./Tobias, W./Cates, G.: „A Method for Imaging and Spectroscopy Using  $\gamma$ -Rays and Magnetic Resonance“. In: *Nature*, 537: 7622, 2016, S. 652–655.

**Zile et al. 2016**

Zile, M./Sharma, V./Johnson, J./Warman, E./Baicu, C./Bennett, T.: „Prediction of All-Cause Mortality Based on the Direct Measurement of Intrathoracic Impedance“. In: *Circulation: Heart Failure*, 9: 1, 2016.

**Zrenner 2002**

Zrenner, E.: „Will Retinal Implants Restore Vision?“ In: *Science*, 295: 5557, 2002, S. 1022–1025.

**Zrenner 2013**

Zrenner, E.: „Fighting Blindness with Microelectronics“. In: *Science Translational Medicine*, 5: 210, 2013, S. 210 f.



# acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften

acatech vertritt die deutschen Technikwissenschaften im In- und Ausland in selbstbestimmter, unabhängiger und gemeinwohlorientierter Weise. Als Arbeitsakademie berät acatech Politik und Gesellschaft in technikwissenschaftlichen und technologiepolitischen Zukunftsfragen. Darüber hinaus hat es sich acatech zum Ziel gesetzt, den Wissenstransfer zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zu unterstützen und den technikwissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern. Zu den Mitgliedern der Akademie zählen herausragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Hochschulen, Forschungseinrichtungen und Unternehmen. acatech finanziert sich durch eine institutionelle Förderung von Bund und Ländern sowie durch Spenden und projektbezogene Drittmittel. Um den Diskurs über technischen Fortschritt in Deutschland zu fördern und das Potenzial zukunftsweisender Technologien für Wirtschaft und Gesellschaft darzustellen, veranstaltet acatech Symposien, Foren, Podiumsdiskussionen und Workshops. Mit Studien, Empfehlungen und Stellungnahmen wendet sich acatech an die Öffentlichkeit. acatech besteht aus drei Organen: Die Mitglieder der Akademie sind in der Mitgliederversammlung organisiert; das Präsidium, das von den Mitgliedern und Senatoren der Akademie bestimmt wird, lenkt die Arbeit; ein Senat mit namhaften Persönlichkeiten vor allem aus der Industrie, aus der Wissenschaft und aus der Politik berät acatech in Fragen der strategischen Ausrichtung und sorgt für den Austausch mit der Wirtschaft und anderen Wissenschaftsorganisationen in Deutschland. Die Geschäftsstelle von acatech befindet sich in München; zudem ist acatech mit einem Hauptstadtbüro in Berlin und einem Büro in Brüssel vertreten.

Weitere Informationen unter [www.acatech.de](http://www.acatech.de)



**Herausgeber:**

**acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, 2017**

Geschäftsstelle  
Karolinenplatz 4  
80333 München

T +49 (0)89/52 03 09-0  
F +49 (0)89/52 03 09-900

info@acatech.de  
www.acatech.de

Hauptstadtbüro  
Pariser Platz 4a  
10117 Berlin  
T +49 (0)30/2 06 30 96-0  
F +49 (0)30/2 06 30 96-11

Brüssel-Büro  
Rue d'Egmont/Egmontstraat 13  
1000 Brüssel (Belgien)  
T +32 (0)2/2 13 81-80  
F +32 (0)2/2 13 81-89

**Empfohlene Zitierweise:**

acatech (Hrsg.): *Individualisierte Medizin durch Medizintechnik* (acatech POSITION), München: Herbert Utz Verlag 2017.

ISSN 2192-6166/ISBN 978-3-8316-4616-6

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Wiedergabe auf fotomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben – auch bei nur auszugsweiser Verwendung – vorbehalten.

Copyright © Herbert Utz Verlag GmbH • 2017

Koordination: Dr.-Ing. Christoph Vornholt, Dr. Martina Kohlhuber

Redaktion: Sebastian Brunkow, Franziska Hohl, Birgit Obermeier

Layout-Konzeption: Groothuis, Hamburg

Titelfoto: iStock/simonkr

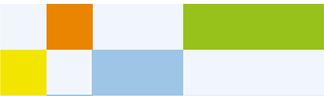
Konvertierung und Satz: Fraunhofer IAIS, Sankt Augustin

Printed in EC

Herbert Utz Verlag GmbH, München

Die Originalfassung der Publikation ist verfügbar auf [www.utzverlag.de](http://www.utzverlag.de)





Medizintechnische Innovationen prägen die Individualisierte Medizin und begegnen den Herausforderungen an die moderne Gesundheitsversorgung. Ziel ist, durch eine stärkere Patientenorientierung chronische und Mehrfacherkrankungen einer alternden Gesellschaft zu verhindern oder zu heilen. Medizintechnik bildet die technische Basis der biomarkerbasierten Individualisierten Medizin und ermöglicht eigenständige, maßgeschneiderte Therapieansätze. Damit individualisierte Medizinprodukte flächendeckend klinische Anwendung finden können, sind zahlreiche ethisch-rechtliche, ökonomische und regulatorische Fragen zu klären.

Die vorliegende acatech POSITION stellt medizintechnische Innovationen in den Bereichen der Bildgebungs- und Labordiagnostik, der Präzisionsintervention sowie der technischen und biologischen Implantate für die Individualisierte Medizin vor. Sie beschreibt die Bedeutung der Digitalisierung für diese Innovationen und die damit verbundenen Herausforderungen – von der Patientenorientierung über Fragen der Zugangsgerechtigkeit, des Datenschutzes und der informationellen Selbstbestimmung bis hin zur Zulassung und Finanzierbarkeit. Abschließend werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen.

ISBN 978-3-8316-4616-6



9 783831 646166