|  |
| --- |
| IU |
| Innovation in der Pharmaindustrieund Medizintechnik |
| Kurs-Code DLMIHMEIPMT |

# Lernziele

Dieser Kurs bietet den Studierenden eine Einführung in die **Innovation in der Pharmazie und Medizintechnik**. Nach Abschluss dieses Kurses werden die Studierenden das Konzept der Innovation im Gesundheitswesen verstehen und in der Lage sein, die Perspektive der verschiedenen Interessengruppen in Bezug auf Innovation zu bewerten.

Der Kurs untersucht die Innovationslandschaft in Gesundheitssystemen. Er lehrt die Studierenden, Themen wie Informationsasymmetrien, Marktbarrieren, Schutz des geistigen Eigentums und Innovationspolitik kritisch zu diskutieren. Die Studierenden werden in gesundheitsökonomische Überlegungen zu Innovationen in Pharma und MedTech eingeführt. Dazu gehören Schlüsselmodelle wie Health Technology Assessment und Kosten-Nutzen-Analyse. Die Studierenden werden angeleitet, die weiterreichenden Auswirkungen von Innovationen kritisch zu bewerten, einschließlich der globalen Bevölkerungsgesundheit und ethischer Herausforderungen. Die Studierenden werden in der Lage sein, die Idee der disruptiven Innovationen zu verstehen und Beispiele für disruptive Innovationen in der Pharma- und Medizintechnik zu erläutern. Der Kurs stellt einige wichtige technologische Trends in der Pharma- und Medizintechnik vor, wie z. B. die Nanomedizin, das 4P-Medizinparadigma, fortschrittliche Molekulartechnologien und disruptive Innovationen wie künstliche Intelligenz oder virtuelle Realität.

Die Studierenden werden in der Lage sein zu beurteilen, warum Innovationsprojekte scheitern oder erfolgreich sind. Sie werden auch in der Lage sein, die Chancen und Herausforderungen neuer Trends in der Welt der Pharmazie und Medizintechnik zu diskutieren.

# Einheit 1 - Einführung in die Innovation in der Pharma- und Medizintechnik

**Ziele der Studie**

Nach Abschluss dieser Einheit werden Sie in der Lage sein, ...

.... wenden wesentliche Definitionen und Konzepte der Innovationstheorie auf den spezifischen Kontext von Pharma und Medizintechnik an.

... Innovationen mit Hilfe von Messkonzepten für Pharma und Medizintechnik bewerten.

... das Stakeholder-Universum während der Erfindungs- und Kommerzialisierungsphasen von pharmazeutischen und medizintechnischen Innovationen zu analysieren.

... die Determinanten der Innovation in der Pharmaindustrie und Medizintechnik auf Branchen- und Organisationsebene zu verstehen.

.... erklären die Wechselwirkungen zwischen F&E und Preisgestaltung bei pharmazeutischen Innovationen.

# 1. Einführung in die Innovation in Pharma und Medizintechnik

## Einführung

Innovation ist eines der Schlagworte unserer Zeit; sie ist überall - in der Wirtschaft, in der Politik und im täglichen Leben. Innovation hat viele Nuancen, und die Bedeutung von Innovation für die Gesellschaften und Volkswirtschaften der Welt ist unbestritten.

Betrachten wir die Gesundheitsversorgung. Wir alle brauchen sie, und wir haben davon profitiert, dass sich die Lebenserwartung im Vergleich zum Jahr 1900 verdoppelt hat, was auf Fortschritte in der öffentlichen Gesundheit, der Pharmaindustrie und der Medizintechnik zurückzuführen ist (Roser et al., 2013). Wir haben uns daran gewöhnt, dass ein ständiger Strom neuer Medikamente oder medizinischer Geräte die Grenzen dessen, was die Gesundheitsdienstleister den Patienten an Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten bieten können, immer weiter verschiebt. Viele Durchbrüche bei der Vorbeugung, Diagnose und Behandlung von Krankheiten wurden durch neue Produkte der Pharma- und Medizintechnikindustrie ermöglicht - sie gehören wahrscheinlich zu den größten branchenübergreifenden Beiträgen, die jemals für die Gesellschaft geleistet wurden. Die COVID-19-Pandemie hat gezeigt, welch wichtige Rolle neue Impfstoffe bei der Bekämpfung von Krisen im Bereich der öffentlichen Gesundheit spielen, da sie zahlreiche innovative Funktionen aufweisen: Wissenschaft und Technologie ebneten den Weg für einen neuen Typ von mRNA-Impfstoffen, und der Entwicklungsprozess selbst enthielt innovative Elemente, die zu einer Rekordentwicklungszeit von nur sieben Monaten führten (Watzek, 2022, S. 121) . Der Grundstein für die größte Impfkampagne der Geschichte war gelegt. Oder denken Sie an neue bahnbrechende medizinische Technologien wie die perkutane Koronarintervention (PCI), die die offene Herzchirurgie bei der Behandlung ischämischer Herzerkrankungen, der weltweit häufigsten Todesursache, ersetzt. Hunderttausende von Patienten profitieren jedes Jahr von dieser potenziell lebensrettenden medizinischen Technologie - das ist echte Innovation.

In Anbetracht der Bedeutung des Themas wurde Innovation im Allgemeinen aus vielen verschiedenen wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Perspektiven intensiv untersucht und wissenschaftlich diskutiert, wobei eine breite Palette von Definitionen verwendet wurde. Trotz der riesigen Menge an Literatur gibt es immer noch ein hohes Maß an Unklarheit, Widersprüchen und Unbekanntem rund um das Konzept der Innovation, da "es weder eine vorherrschende Disziplin noch eine Theorie gibt, die alle Aspekte der Innovation erklären kann, einschließlich der Frage, wie Innovationen entstehen" (Stiller et al., 2021, Abs. 2) . Vor diesem Hintergrund werden wir einige Grundlagen des Innovationskonzepts untersuchen.

## Inkrementelle, radikale und disruptive Innovation

Schauen wir uns an, was die Innovationstheorie über einige grundlegende Definitionen, Klassifizierungen und wichtige Kontextfaktoren der Innovation aussagt, wobei der Schwerpunkt auf Pharmazeutika und medizinischen Technologien liegt.

### Konzept und Dimensionen der Innovation

Wie in einer frühen Ausgabe des Osloer Handbuchs der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) über die Messung wissenschaftlicher und technologischer Aktivitäten zusammengefasst, legte Joseph Schumpeter in den 1930er Jahren den Grundstein für die Innovationstheorie. Er vertrat die Auffassung, dass Wirtschaftswachstum durch neue Technologien entsteht, die alte Technologien ersetzen, ein Prozess, den er "schöpferische Zerstörung" nannte. In diesem Zusammenhang führte er fünf Arten von Innovationen auf (OECD, 2018) :

1. Neue Produkte
2. Neue Produktionsmethoden
3. Neue Märkte
4. Neue Marktstrukturen in einer Branche
5. Neue Bezugsquellen für Rohstoffe oder andere Inputs

Seitdem hat sich das Innovationskonzept ständig weiterentwickelt, angetrieben durch Forschung, Erfahrungen und Erkenntnisse über Innovation und Innovationsmanagement.

Die OECD-Definition von Innovation aus dem Jahr 2018 kann in der unüberschaubaren Zahl der Veröffentlichungen als Referenz dienen. Die grundlegenden Definitionen einer Produkt- und Geschäftsprozessinnovation lauten wie folgt:

"Eine Produktinnovation ist eine neue oder verbesserte Ware oder Dienstleistung, die sich erheblich von den anderen unterscheidet.

von den früheren Waren oder Dienstleistungen des Unternehmens abweicht und auf dem Markt eingeführt wurde

Markt.

Eine Geschäftsprozessinnovation ist ein neuer oder verbesserter Geschäftsprozess für ein oder mehrere

mehr Geschäftsfunktionen, die sich erheblich von der bisherigen Geschäftstätigkeit des Unternehmens unterscheiden

Prozesse und die vom Unternehmen in Betrieb genommen wurden." (OECD & Europäische Kommission, 2018, S. 21)

Diese Definitionen umfassen zwei wesentliche Merkmale einer Innovation, die im Allgemeinen auf alle Arten von Innovationen anwendbar sind:

1. Der komparative Vorteil (ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu früheren Produkten oder Verfahren ist erforderlich)
2. Der Nutzungsvorsprung (Markteinführung und Nutzung erforderlich)

Einfach ausgedrückt, ist eine Innovation eine kommerzialisierte Erfindung oder neue Idee. Hauschildt und Gemünden (2017) diskutieren fünf detailliertere Dimensionen des modernen Innovationskonzepts, die im Folgenden erläutert werden.

#### Die inhaltliche Dimension: Was ist neu?

Nach der OECD-Definition sind Produkte und Prozesse die beiden Hauptsubstrate, auf denen Innovation stattfindet. Sie betreffen technische, organisatorische, geschäftliche oder gesellschaftliche Funktionen. Dienstleistungen sind eine wichtige dritte Spielwiese für Innovationen. Die öffentliche Wahrnehmung konzentriert sich oft auf materielle Produkte, aber Dienstleistungsinnovationen können ein echtes Transformationspotenzial haben (wie z. B. der Online-Handel, der traditionelle Geschäfte ersetzt; Barlow, 2017, S. 31) .

#### Die Dimension der Intensität: Wie neu?

Der "Neuheitsgrad" einer Innovation kann anhand von vier verschiedenen Unterdimensionen beschrieben werden:

1. Die Marktdimension befasst sich mit dem Umfang der kommerziellen Möglichkeiten, dem Risiko und den für die Marktakzeptanz und Nachhaltigkeit erforderlichen Investitionen.
2. Die Technologiedimension charakterisiert die technologischen Fortschritte auf Produkt-, Prozess- oder Systemebene sowie die damit verbundenen Chancen und Risiken.
3. Die organisatorische Dimension befasst sich mit den Veränderungen, die für die Geschäftsstrategie, die Strukturen, die Prozesse, die Kompetenzen, die Kultur und die Anreizsysteme eines innovativen Unternehmens erforderlich sind.
4. Die Dimension "Umfeld" beschreibt die Auswirkungen externer Faktoren wie politischer Kontext, Regulierung, Finanzierung und Interessen der Beteiligten auf die Innovation.

Durch die Kombination verschiedener Erfüllungsgrade entlang dieser Dimensionen lassen sich verschiedene Arten von Innovationen herauskristallisieren: radikale oder inkrementelle.

Radikale Innovation bedeutet, dass alle vier Unterdimensionen der Intensitätsdimension in hohem Maße erfüllt sind. Folglich lösen radikale Innovationen bedeutende Veränderungen in den Märkten und Bevölkerungsgruppen aus, denen sie dienen. Die mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffe sind Paradebeispiele für eine radikale Innovation, die auf diesen Kriterien beruht. Ein weiteres Beispiel ist das erste Antibiotikum - Penicillin -, das 1928 von Alexander Fleming entdeckt und 1943 industriell hergestellt wurde und seither Millionen von Menschenleben gerettet hat (Gaynes, 2017) .

Bei der inkrementellen Innovation gibt es verschiedene Stufen der Dimensionserfüllung mit geringer oder mittlerer Ausprägung. Diese Art von Innovation stellt eine eher allmähliche, schrittweise Weiterentwicklung des Status quo dar und ist in der Regel nicht mit Veränderungen auf dem Markt oder im Geschäftsmodell des Unternehmens verbunden. Stellen Sie sich eine neue "Einmal-am-Tag"-Pille vor, die im Vergleich zu einem bestehenden "Zweimal-am-Tag"-Präparat Vorteile in Bezug auf Bequemlichkeit und Medikamenteneinhaltung bietet - eine typische inkrementelle Innovation.

**Rückerstattung**

vollständige oder teilweise Übernahme der Kosten für Arzneimittel und medizinische Technologien durch einen Drittzahler (z. B. Krankenversicherungen, Regierungen)

Die Intensitätsdimension ist für Pharmazeutika und Medizintechnologien von besonderer Bedeutung, da sie die Zahlungs- und Annahmemechanismen im Gesundheitssektor bestimmt. Erreichbare Preise oder Erstattungsniveaus für pharmazeutische und medizintechnische Innovationen sind eng mit der Innovationsintensität verbunden, die sie aufweisen. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden wir untersuchen, wie die Innovationsintensität gemessen wird, wobei wir uns auf Arzneimittel und Medizinprodukte konzentrieren.

#### Die Dimension der Subjektivität: Neu für wen?

Die Wahrnehmung von Innovation unterliegt einer erheblichen subjektiven Verzerrung; daher ist es nicht nur der messbare technologische Fortschritt, der eine Innovation ausmacht, sondern in hohem Maße auch die Wahrnehmung der relevanten Interessengruppen, die die endgültige Entscheidung treffen. Die relevanten Interessengruppen sind in der Regel die geplanten Anwender der Innovation. Je nach Art und Umfang der Innovation gibt es mehrere Ebenen von Adoptern:

* Einzelpersonen (Laien) oder einzelne Experten
* einzelne Unternehmen oder Zielorganisationen
* spezifische Industriesektoren
* Länder oder Volkswirtschaften
* Menschlichkeit

Die "Neuheit" einer Innovation liegt im Auge des Betrachters. Dieses Element der "Subjektivität" ist für das Gesundheitswesen von großer Bedeutung, da es zu Unsicherheiten hinsichtlich des "objektiven" Wertes einer Innovation und der damit verbundenen Aspekte der Preisgestaltung und Kostenerstattung für Innovationen führt. In Zukunft werden wir analysieren müssen, wie dies von den relevanten Interessengruppen angegangen wird.

#### Die verfahrenstechnische Dimension: Wo beginnt die Innovation und wo endet sie?

Innovation bedeutet nicht nur, eine kreative Idee zu haben, was nur der erste Schritt ist. Sie umfasst in der Regel einen fünfstufigen Prozess:

1. Initiative
2. Forschung
3. Entwicklung
4. Start
5. Verwertung und Kommerzialisierung

**Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Zulassungsbehörden wie die FDA (USA), die EMA (Europäische Union) oder das PMD (Japan) erteilen den Unternehmen die Genehmigung für die Vermarktung eines Arzneimittels in ihren Ländern. Die Zulassung basiert auf einer gründlichen Bewertung aller wissenschaftlichen Daten, die während des Forschungs- und Entwicklungsprozesses entstanden sind und vom Unternehmen (Sponsor) vorgelegt wurden.

Der Innovationsprozess in der Pharmazie und Medizintechnik folgt diesem Zeitplan. Der Forschungs- und Entwicklungsprozess in der Pharmazie (Schritte eins bis drei) führt beispielsweise zu einem neuen Medikament, das von den Zulassungsbehörden genehmigt wurde, gefolgt von einer ersten Welle der Markteinführung in ausgewählten Ländern. Diese basiert auf der Marktzulassung durch die Zulassungsbehörden sowie auf Entscheidungen über die Preisgestaltung und Kostenerstattung (Schritt vier), gefolgt von der vollständigen weltweiten Einführung (Schritt fünf). Wir möchten noch einmal betonen, dass das Konzept der modernen Innovation zwei wesentliche Teile umfasst (Barlow, 2017, S. 25) :

1. **Ein kreativer Teil ("Erfindung")** - die Schöpfungsphase: F&E
2. **Ein kommerzieller Teil** - die Verwertungsphase: Einführung und Kommerzialisierung

Eine Innovation kann nur dann geschaffen werden, wenn beide Teile effektiv verwaltet werden. Eine echte Innovation muss als solche erkannt und in der Praxis angenommen werden. Daher ist der Umfang, in dem ein solches neues Produkt oder Verfahren genutzt oder verkauft wird, ein wichtiger entscheidender Faktor für eine Innovation.

Insbesondere in der Pharmabranche ist es unerlässlich, ein Projekt nicht als Innovation zu bezeichnen, wenn es sich noch in der Forschungs- und Entwicklungsphase befindet. Die meisten Projekte in der FuE-Pipeline scheitern aus technischen Gründen, bevor sie die kommerzielle Phase erreichen.

#### Die normative Dimension: Wie erfolgreich?

Ob eine Innovation in Bezug auf Marktdurchdringung und Nutzung erfolgreich ist, kann nur im Nachhinein beurteilt werden. Das Innovationsmanagement baut auf Annahmen über künftige Erfolge auf, aber erst die Verwertungsphase wird zeigen, ob sie Wirklichkeit geworden sind. Daher kann die Dimension "Erfolg" nicht als vorweggenommener Nenner einer Innovation angesehen werden.

Die Perspektive des "erwarteten Erfolgs" ist jedoch eine wesentliche Triebfeder für die Entscheidung eines Unternehmens, einen bestimmten Innovationsprozess einzuleiten. In der Pharmabranche beispielsweise sind derartige Entscheidungen mit Investitionen in Milliardenhöhe und der Verpflichtung verbunden, große F&E-Teams für die Entwicklung neuer Medikamente einzusetzen. Der "erwartete Erfolg", der sich an den erwarteten Umsätzen und Gewinnen orientiert, muss daher als ein entscheidender Faktor im Innovationsmanagement der Pharmaindustrie angesehen werden.

Lassen Sie uns einen Schritt zurückgehen. Für einen ersten allgemeinen Überblick über das Innovationskonzept haben wir bisher hervorgehoben, wie Innovation beispielsweise entlang mehrerer Dimensionen strukturiert werden kann:

* ihre Form und ihren Inhalt (Produkte, Verfahren oder Dienstleistungen)
* ihren Neuheitsgrad und ihre "Innovativität" (Intensität und Subjektivität) sowie die verschiedenen Arten von Innovation (inkrementell und radikal)
* wie Innovation in einem strukturierten fünfstufigen Prozess (kreative und kommerzielle Phasen) entsteht

Kommen wir nun zu einer besonderen Evolutionsstufe des Konzepts: der Arena der disruptiven Innovation.

Theorie der disruptiven Innovation

In den letzten Jahren ist der Begriff "disruptive Innovation" in der Öffentlichkeit immer präsenter geworden. Er wird oft mit der gleichen Bedeutung wie "radikale Innovation" verwendet, wie oben beschrieben, aber er ist etwas ganz anderes. Was also ist mit dem Konzept der disruptiven Innovation gemeint und wie wird es auf das Gesundheitswesen angewandt?

Clayton Christensen führte das Kernkonzept der disruptiven Innovation in den späten 1990er Jahren ein, und seither ist es ein Schwerpunktbereich in der Innovationsforschung und Managementpraxis (Christensen et al., 2015). Vereinfacht ausgedrückt ist eine disruptive Innovation definiert **als ein erschwinglicheres Produkt (oder eine Dienstleistung), das einfacher zu verwenden ist und den** Gesamtmarkt **vergrößern muss** (Barlow, 2017, S. 230) . Christensen et al. (2015) definieren das Modell der disruptiven Innovation als einen Geschäftsprozess, bei dem ein neuer Marktteilnehmer (in der Regel kleinere Unternehmen mit weniger Ressourcen) erfolgreich mit etablierten Unternehmen konkurriert. Der typische Ansatz für die Disruption eines Marktes verläuft in den folgenden drei aufeinanderfolgenden Schritten:

1. **Vom etablierten Unternehmen unterversorgte Marktsegmente**: Der etablierte Marktteilnehmer konzentriert sich in der Regel darauf, die Bedürfnisse hochprofitabler Kundennetze mit spezifischen Anforderungen an die Produktleistung und -weiterentwicklung zu bedienen. Dadurch bleiben andere Marktsegmente unterversorgt, insbesondere solche, in denen potenzielle Kunden mit weniger anspruchsvollen oder billigeren Produkten zufriedengestellt werden könnten. Das etablierte Unternehmen übererfüllt also deren Bedürfnisse und verpasst damit die Chance, diese Marktsegmente zu erobern.
2. **Der Markteinsteiger bedient vernachlässigte Segmente mit einem ausreichend guten Produkt:** "Disruptive" Markteinsteiger zielen zuerst auf diese vernachlässigten Segmente ab, oft mit billigeren Produkten mit ähnlicher oder schlechterer Leistung, die aber immer noch der Nachfrage des "Low-End"-Segments entsprechen. Auf diese Weise gelingt es ihnen, einen ersten Fußabdruck zu hinterlassen. Die etablierten Unternehmen neigen dazu, nicht gegenzusteuern, da ihr Geschäftsschwerpunkt ohnehin auf anderen Marktsegmenten liegt.
3. **Disruptor erschließt den Marktraum des etablierten Unternehmens:** Im Laufe der Zeit dringt der neue Marktteilnehmer in den traditionellen Bereich des etablierten Unternehmens ein, indem er sich an die Bedürfnisse seiner anspruchsvolleren Kunden anpasst, aber gleichzeitig seinen ursprünglichen Marktzugang beibehält. Wenn eine solche Situation erreicht ist, hat der neue Marktteilnehmer den Markt gestört.

Das Modell der disruptiven Innovation

Ein Bild, das Text, Pfeil enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Steindl (2022), basierend auf Christensen et al. (2015) .

Disruptive Innovationen weisen daher zwei grundlegende Merkmale auf

1. Sie entstehen nur in Marktsegmenten, die von den etablierten Unternehmen nicht abgedeckt werden, entweder weil sie aufgrund geringerer Rentabilitätserwartungen nicht angestrebt werden oder weil sie völlig neu sind und noch nicht in den traditionellen Angebotsbereich der etablierten Unternehmen fallen. Diese beiden Bereiche bestimmen die Eintrittspforten der Disruption.
2. Disruptive Innovationen beginnen mit "gerade gut genug"-Produkt- oder Dienstleistungsangeboten für das untere Ende des Marktes, die oft billiger sind, und erschließen die höheren Marktsegmente nicht, es sei denn, die Produktprofile entsprechen auch der Nachfrage dieser Kunden des oberen Endes.

Seitdem die Disruptionstheorie zu einem populären Konzept geworden ist, haben sich viele Branchen, darunter die Informationstechnologie (IT), die Automobilbranche, das Bildungswesen und der Einzelhandel, zu Test- und Validierungszentren entwickelt. In den letzten 20 Jahren gab es viele Beispiele dafür, wie disruptive Innovationen Märkte und das Leben der Menschen verändert haben. Discount-Einzelhändler, Streaming-Dienste wie Netflix, Smartphones und Online-Bildung sind sehr beliebte Beispiele. Christensen et al. (2015) betonen, wie wichtig es für Unternehmen, die sich auf den Weg einer disruptiven Innovation begeben wollen, ist, die Theorie genau zu befolgen, um erfolgreich zu sein. Darüber hinaus heben sie vier Schlüsselbereiche hervor, die Unternehmen auf ihrem Weg zu disruptiven Innovationen im Auge behalten sollten:

1. Der Umbruch ist eine Reise und braucht Zeit. Der Weg von der Neugründung bis zur Erschließung der wichtigsten traditionellen Marktsegmente erfordert eine kontinuierliche Weiterentwicklung und Anpassung der ursprünglichen Produktangebote.
2. Der Umbruch wird durch andere Geschäftsmodelle ermöglicht, als sie die etablierten Unternehmen normalerweise anwenden. Beispiele hierfür wären die Konzentration auf neue Kundengruppen, die das untere Ende des Marktes repräsentieren, oder auf Anbieternetze, die Geschäftsprozesse zu deutlich geringeren Produktions- und Gemeinkosten unterstützen.
3. Es gibt keine Garantie für den Erfolg - disruptive Ansätze können sehr wohl kommerziell scheitern, wenn die Umsetzung der Theorie schlecht ist.
4. Disruptive Innovation ist nicht der "Heilige Gral" für eine erfolgreiche Unternehmensführung. Unternehmen mit starken bestehenden Kundennetzen, Loyalität und spezifischen Marktbedingungen sind möglicherweise besser dran, wenn sie an ihrem Geschäftsmodell festhalten und den Weg der inkrementellen oder schnellen Innovation beibehalten, um ihre Kernkunden zufriedenzustellen. Wir werden sehen, dass dies besonders für die Pharma- und Medizintechnikbranche relevant ist.

Das Innovationskonzept im Gesundheitswesen

Bei unseren Bemühungen, das Gebiet der Innovation zu erkunden, haben wir uns bisher mit dem allgemeinen Innovationskonzept und seinen wichtigsten Dimensionen befasst. Nun müssen wir die Besonderheiten der Innovation im Gesundheitswesen, in der Pharmaindustrie und in der Medizintechnik untersuchen. Es gibt eine Reihe von Aspekten, durch die sich der Gesundheitssektor von anderen Branchen unterscheidet und die einen wesentlichen Einfluss auf den Innovationsprozess haben (Barlow, 2017, S. 70-71):

* Das Gesundheitswesen ist ein komplexes System, das stark lokalisiert ist und durch die länderspezifischen politischen, kulturellen und ressourcenbezogenen Gegebenheiten des Landes geprägt wird. Es sind viele Akteure mit unterschiedlichen finanziellen und beruflichen Interessen beteiligt. Die Regeln für den Zugang zu den Märkten für pharmazeutische und medizintechnische Innovationen sind von Land zu Land sehr unterschiedlich, ebenso wie die Mechanismen für die Einführung. Lokale Regierungen, die Verwaltung des Gesundheitswesens und die Anbieterlandschaft spielen eine wichtige Rolle bei der Art und Weise, wie Innovationen gehandhabt werden, insbesondere in Bezug auf Preisgestaltung, Kostenerstattung und Nutzung im breiteren Kontext des Gesundheitswesens.
* Das Gesundheitswesen befindet sich in einem ständigen Wandel, der durch die Entwicklung der zugrunde liegenden Wissenschaft und Technologie sowie durch Änderungen in der Gesundheitspolitik angetrieben wird und zu laufenden Reformen führt. Die Innovationszyklen in der Pharmazie sind jedoch besonders lang, kostspielig und durch hohe Misserfolgsquoten belastet. Auf beiden Seiten ist die Vorhersagbarkeit des Erfolgs von Innovationen beeinträchtigt.

Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass der klassische Innovationspfad in der Pharma- und Medizintechnik eher dem etablierten Ansatz folgt, der sich auf inkrementelle und radikale Innovationsmerkmale konzentriert, als dem disruptiven Ansatz. Innovationen in der Pharma- und Medizintechnik verbessern meist bestehende Arzneimittel- und Geräteangebote mit dem Schwerpunkt auf besserer Wirksamkeit und Sicherheit oder Bequemlichkeit und bieten somit einen größeren Nutzen für die Patienten. Sie ersetzen oder ergänzen die derzeitigen Versorgungsstandards und können erhebliche Vorteile für Patienten und Gesundheitssysteme mit sich bringen. Dieser Innovationspfad erfordert jedoch weder eine Änderung des Geschäftsmodells noch zielt er auf das "untere Ende" des Marktes ab. Daher können sie nach der Disruptionstheorie nicht als disruptiv eingestuft werden.

Einer aktuellen Analyse zufolge sind bahnbrechende Innovationen im Gesundheitswesen immer noch selten (Internationales Netzwerk der Agenturen für Gesundheitstechnologiebewertung, 2022). Die Analyse stützte sich auf eine Reihe vorausgewählter Kriterien, die als Prädiktoren für eine wirklich disruptive Innovation angesehen werden können.

Prädiktoren für bahnbrechende Innovationen im Gesundheitswesen

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| 1 | Einfachere oder bequemere Anwendung, z. B. weil das Verfahren weniger invasiv ist, die Technologie mobiler ist und das Produkt die Bereitstellung am Ort der Behandlung ermöglicht |
| 2 | Erfordert weniger spezialisierte Anbieter/Gesundheitsfachkräfte/Einrichtungen mit niedrigeren Ausstattungsstandards |
| 3 | Kostengünstiger pro Dienstleistung oder Produkt und dadurch besserer Zugang für Patienten durch bessere Erschwinglichkeit |
| 4 | Bietet Effizienzvorteile auf der Grundlage hochgradig standardisierter Diagnose- oder Behandlungsschemata oder Änderungen im Patienten-/Klinikpfad oder in der Organisation der Gesundheitsversorgung |
| 5 | Ermöglicht es den Patienten, die Behandlung ihrer Krankheit stärker selbst in die Hand zu nehmen |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Internationales Netzwerk der Agenturen für Health Technology Assessment, 2022)

Unter Anwendung dieser Kriterien konnten die folgenden Beispiele ermittelt werden (Internationales Netzwerk der Agenturen für Health Technology Assessment, 2022) :

* arzneimittel: orale therapie, die die meisten patienten mit dem hepatitis-c-virus (hcv) geheilt hat
* Medizintechnik: perkutane Koronarinterventionen und Transkatheter-Aortenklappenimplantation
* Leistungsangebot: Einzelhandelskliniken und akute Schlaganfallversorgung

Obwohl diese Liste kurz ist, ist es fraglich, ob die meisten Beispiele als wirklich disruptiv eingestuft werden können. Zweifelsohne bieten die Beispiele aus den Bereichen Pharma und Medizintechnik erhebliche Vorteile im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten, aber sie zielen sicherlich nicht auf das "untere Ende des Marktes" ab und bieten auch keine Kostenvorteile für die Gesundheitssysteme, wie es die Disruptionstheorie verlangt. Dies verdeutlicht das Dilemma und die Verwirrung bei der korrekten Anwendung der Innovationstheorie auf die unternehmerische Realität, insbesondere im Gesundheitssektor. Es ist daher von größter Bedeutung, dass wir über die Definitionen hinausgehen und untersuchen, wie Innovation in der Pharmaindustrie und der Medizintechnik gemessen und bewertet wird.

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte die zweite Schlüsselphase des modernen Innovationskonzepts, die auf den kreativen Teil ("Erfindungsphase") folgt.

*der kommerzielle Teil (die Betriebsphase)*

1. Bitte kreuzen Sie die richtige Aussage an.

* *Der Umbruch ist eine Reise und braucht Zeit.*
* Eine Störung ist eine unmittelbare Auswirkung, die einen Markt verändert.
* Disruption ist der typische Innovationspfad für die Pharmaindustrie und die Medizintechnik.

## Wie misst man Innovation in der Pharma- und Medizintechnik?

Wir haben bereits erörtert, dass die Wahrnehmung von Innovation einer erheblichen Subjektivität unterliegt und daher objektive Messansätze erforderlich sind, um die Voreingenommenheit der Beteiligten zu minimieren und Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Im Allgemeinen ist die Messung von Innovation eine Herausforderung, vor allem aufgrund der Unklarheit der Definition und der damit verbundenen Vielfalt der Messkonzepte (Stiller et al., 2021) .

Für unsere Untersuchung werden wir die Leitlinien des Oslo-Handbuchs der OECD heranziehen, das weithin als internationale Referenz für die Erstellung und Interpretation von Innovationsdaten anerkannt ist. Es werden vier Innovationsdimensionen vorgeschlagen, die als Richtschnur für objektive Messansätze von Innovationen dienen können (OECD, 2018, S. 45-48) :

1. Wissen
2. Neuheit
3. Umsetzung und Annahme
4. Wertschöpfung

Wendet man dieses Konstrukt auf die Pharmaindustrie und die Medizintechnik an, so ergibt sich folgendes Bild.

### Wissen

Innovation wird durch neue Informationen und neues Wissen vorangetrieben. Der auf Forschung und Entwicklung basierende Fortschritt in Wissenschaft und Technologie ist der wichtigste Motor für Innovationen in der Pharma- und Medizintechnikbranche. Weitere relevante Bereiche, in denen spezifisches Wissen erworben wird, sind die Marktforschung oder die Analyse von Daten von Gesundheitsdienstleistern. Der Erwerb und die Anhäufung von Wissen in der Pharma- und Medizintechnikindustrie schlägt sich in einer wichtigen Kennzahl nieder: der Zahl der internationalen **Patente**.

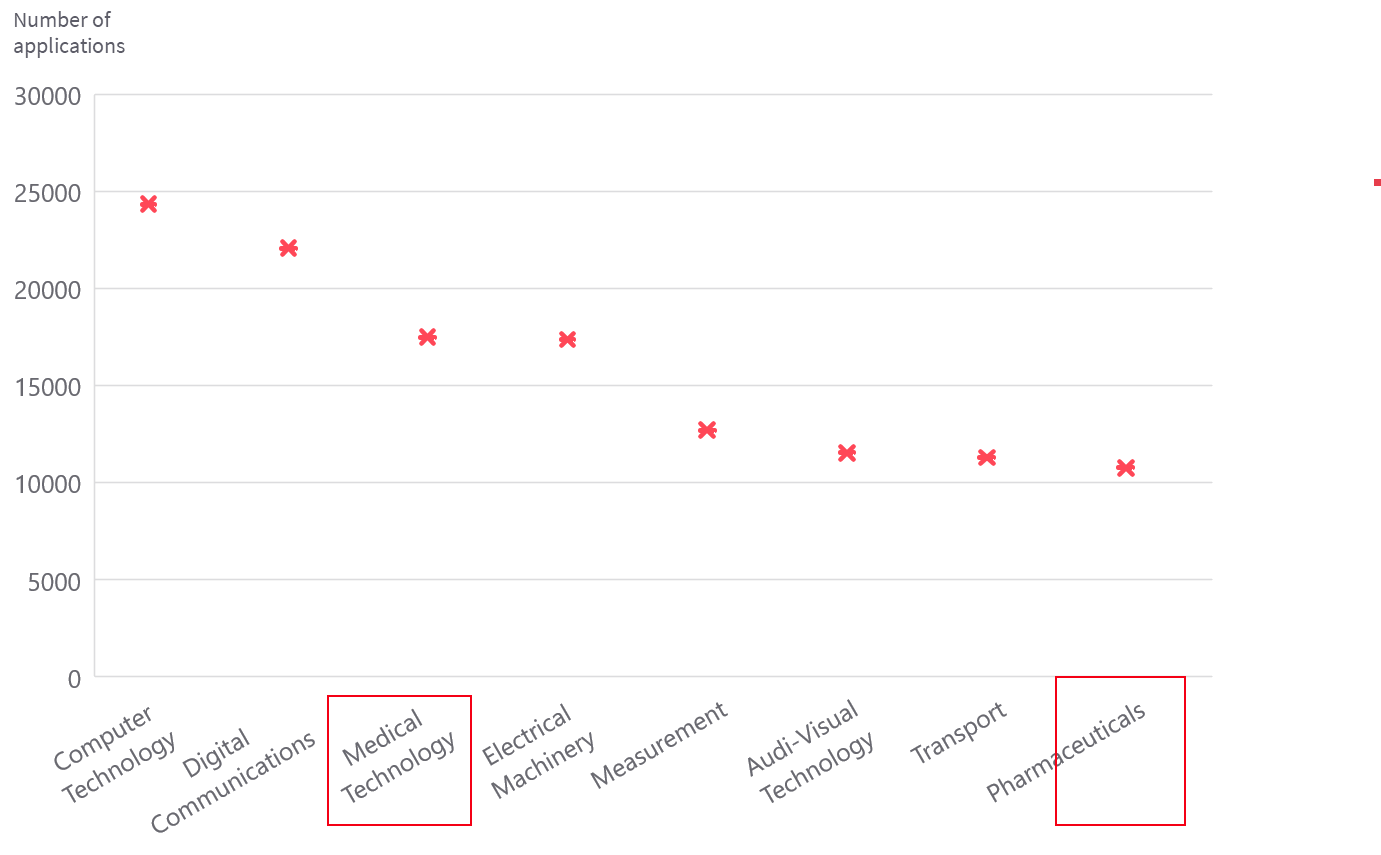
**Patente**

Ein Patent ist ein Rechtstitel, der für eine Erfindung erteilt wird, die drei Kriterien erfüllt: Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**.** Es verleiht dem Patentinhaber das ausschließliche Recht, andere von der Herstellung, dem Verkauf, der Nutzung und dem Vertrieb der Erfindung während der 20-jährigen Laufzeit des Patents auszuschließen. Nach dem Verlust der Ausschließlichkeit wird die Erfindung Teil des öffentlichen Bereichs.

Patentdaten ermöglichen spezifische Einblicke in Prozesse und Ergebnisse des Erfindungsteils des Innovationsprozesses, wie z. B. neu entstehende Technologien, geografische Ursprünge, Schwerpunktbereiche für erfinderische Tätigkeiten in verschiedenen Therapiebereichen usw. Patente können daher nicht nur als Schutz des geistigen Eigentums zugunsten des Erfinders betrachtet werden, sondern auch als statistische Indikatoren für die Entwicklung von Wissenschaft und Technologie (OECD, 2009, S. 17-34) .

Die Generierung von FuE-Wissen, das sich in internationalen Patentanmeldungen niederschlägt, ist ein wichtiges Merkmal der Pharma- und Medizintechnikbranche. Eine Analyse der weltweiten Patentanmeldungen im Jahr 2020 zeigt, dass die Medizintechnik (Platz 3) und die Pharmabranche (Platz 8) zu den 10 führenden Branchen in dieser Hinsicht gehören (Statista, 2020, S. 17). Dieses Bild ist eine Folge der hohen Investitionen in FuE-Aktivitäten. Im Durchschnitt geben Pharmaunternehmen bis zu 25 Prozent ihrer Gesamteinnahmen für F&E aus, was branchenweit zu den höchsten Werten gehört (Congressional Budget Office, 2021). In der Regel streben die Unternehmen Patente für neue chemische oder biologische Substanzen, Krankheitsmechanismen, medizinische Geräte, Verabreichungssysteme für Arzneimittel und neue Herstellungsverfahren, wie z. B. genetisch hergestellte Arzneimittel, an.

Führende Technologien mit den meisten internationalen Patentanmeldungen im Jahr 2020



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Statista, 2020, S. 17) .

Es ist wichtig zu wissen, dass die Zahl der Patienten kein Indikator für den Innovationserfolg ist, da sie nicht mit der erfolgreichen Entwicklung und Vermarktung einer patentierten Erfindung korreliert.

### Neuheit

Wissen wird genutzt, um die Erfindungsphase des Innovationsprozesses zu informieren, z. B. um neue wissenschaftliche Techniken, Arzneimittel oder medizinische Geräte zu entwickeln und alternative Wege zur Entwicklung und Zulassung von Produkten zu finden. Neuartigkeit in der Pharma- und Medizintechnik hat viele Formen, z. B.

* neue chemische oder biologische Substanzen, die Behandlungsmöglichkeiten für bisher nicht behandelte Krankheiten bieten,
* neue chemische oder biologische Substanzen, die auf Indikationen abzielen, für die es bereits Behandlungsmöglichkeiten gibt (die aber noch Raum für Verbesserungen in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Zweckmäßigkeit lassen),
* neue Formulierungen oder Abgabesysteme für bestehende Produkte und
* neue Indikationen oder die Ausweitung zusätzlicher Verwendungszwecke der verfügbaren Technologien.

Alle diese Kategorien stellen zwar Innovationen dar, aber der eigentliche Neuheitsgrad

variiert. Es gibt mehrere Parameter zur objektiven Beschreibung der Neuartigkeit

Dimension, wie die Verfügbarkeit bestehender Behandlungs- oder Diagnosemöglichkeiten und die Nähe zu bestehenden wissenschaftlichen Konzepten.

Die Unterscheidung zwischen inkrementellen und radikalen Innovationen auf der Grundlage der Ausprägung von Merkmalen in bestimmten Unterkategorien wurde bereits erwähnt. Eine davon war die Technologiedimension, die den technologischen Fortschritt, den eine Innovation darstellt, erfasst. In der Pharmazie und Medizintechnik ist dieser technologische Aspekt besonders relevant.

**Bewertung der Neuartigkeit von Arzneimitteln**

Die chemische Struktur des Wirkstoffs spielt eine Schlüsselrolle bei der Bewertung der Neuartigkeit von Arzneimitteln. Die Wissenschaft der pharmazeutischen Chemie verwendet spezifische Scores, um die Ähnlichkeiten in der chemischen Substruktur von Molekülen zu bewerten. Auf diese Weise kann die Neuartigkeit eines Arzneimittels in Abhängigkeit von der molekularen Unterscheidbarkeit zu anderen Arzneimitteln bestimmt werden. Eine kürzlich durchgeführte Analyse hat ergeben, dass ein erheblicher Anteil der neuen Arzneimittelkandidaten in ihrer chemischen Struktur eine große Nähe zu bereits bekannten Molekülen aufweist (Krieger et al., 2022) . Es ist wichtig zu betonen, dass eine hohe oder niedrige molekulare Ähnlichkeit in Bezug auf die chemische Substruktur keine Vorhersage über den Erfolg in nachgelagerten Phasen des Innovationsprozesses trifft, wie z. B. die klinische Wirksamkeit und Sicherheit in einem bestimmten Krankheitsbereich. Sie kann als technischer Indikator für die Neuartigkeit angesehen werden.

Ein wichtiger Maßstab für die Neuartigkeit von Arzneimitteln sind die von den verschiedenen Zulassungsbehörden weltweit angewandten regulatorischen Klassifizierungen, da sie mit bestimmten Anreizen, wie Markt- oder Datenexklusivität für einen bestimmten Zeitraum, verbunden sind. Beispiele hierfür sind

* Neue molekulare Entität (NME),
* Neue chemische Entität (NCE),
* Neue Biologische Entität (NBE),
* Neuer Wirkstoff (NAS), und
* Neue therapeutische Entität (NTE).

Die genauen Definitionen dieser Begriffe, die für die Zulassung von Arzneimitteln verwendet werden, sind jedoch sehr unklar und unterschiedlich (Branch & Agranat, 2014). Viele Länder haben ihre eigenen Definitionen, die jedoch durchgängig mit der Tatsache korreliert sind, dass sie zuvor noch nicht zugelassen waren. Ein häufig verwendeter Maßstab zur Bewertung der "Neuheit" von Arzneimitteln ist die Bestimmung der " Klasse". Dies bedeutet, dass das Medikament eine neue Wirkungsweise (MOA) aufweist und bei einer bestimmten Erkrankung einen anderen Behandlungsnutzen bietet als bestehende Therapien. Eine Analyse der Arzneimittelzulassungen von 2010 bis 2019 durch die FDA ergab, dass in diesem Zeitraum durchschnittlich 37 Prozent der neuen Arzneimittel dieser Kategorie zugeordnet werden konnten (Brown & Wobst, 2021). Laut dem FDA-Bericht über neue Arzneimittelzulassungen im Jahr 2021 ist dieser Anteil sogar noch weiter gestiegen - 54 Prozent aller neuen Arzneimittelzulassungen im Jahr 2021 gehören zu dieser Kategorie (U.S. Food and Drug Administration, 2022a).

**Bewertung der Neuartigkeit von Medizinprodukten**

Die Europäische Kommission (2020) hat kürzlich einen Leitfaden für eine angemessene Bewertung der Neuartigkeit von Medizinprodukten vorgelegt. Es sollten zwei Hauptkategorien der Neuheit berücksichtigt werden:

1. Verfahrensbezogene Neuheit
2. Gerätebezogene Neuheit

In beiden Kategorien gibt es eine Liste von Kriterien, anhand derer Sie den Grad der Neuartigkeit beurteilen können.

Kriterien zur Bewertung der Neuartigkeit von Medizinprodukten

| Verfahrensbezogene Dimensionen | Gerätebezogene Dimension |
| --- | --- |
| Neuartiges chirurgisches oder klinisches Verfahren | Neuartige medizinische Zwecke |
| Neuartigkeit in Bezug auf die Art der Verwendung, den Behandlungskontext oder den Einsatz | Neuartiges Design |
| Neue Geräte-Patienten-Schnittstellenoption oder neue Art der Geräteanwendung für bestehende Technologien | Neuartiges Wirkprinzip |
|  | Neuartige Materialien |
|  | Neuartiger Einsatzort für bewährte Materialien |
|  | Neuartige Komponenten |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Europäische Kommission, 2020) .

Es gibt einige Überschneidungen mit den Kriterien für Arzneimittel, aber aufgrund des breiteren Anwendungsbereichs von Produkten müssen zusätzliche Aspekte berücksichtigt werden.

### Die Dimension der Umsetzung und Annahme

Mit der Markteinführung eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Medizintechnik beginnt die Umsetzungs- und Übernahmephase einer Innovation. Gibt es eindeutige Vorhersagen für den Erfolg, die auf der Neuheit des neuen Marktteilnehmers beruhen?

Eine kürzlich durchgeführte Analyse der 2021 erfolgten Markteinführungen aller von der FDA (n= 50) und der EMA (n= 54) zugelassenen neuen Arzneimittel deutet darauf hin, dass die Neuartigkeit tatsächlich ein Faktor für den Erfolg der Markteinführung sein könnte (Sandadi et al., 2022). Werfen wir zunächst einen Blick auf die Segmentierung des untersuchten Warenkorbs für neue Arzneimittel:

* **first in disease:** neue molekulare Entitäten (NMEs), die auf eine unbehandelte Krankheit abzielen, für die es noch keine pharmazeutischen Behandlungsmöglichkeiten gibt (16 Prozent aller neuen Arzneimittel gehören zu diesem Segment)
* **spezifische Patientengruppe:** NMEs, die eine gezielte Behandlungsoption für Untergruppen innerhalb einer breiteren medizinischen Erkrankung bieten, die bereits durch allgemeinere Behandlungen abgedeckt sind (20 Prozent aller Markteinführungen könnten dieser Gruppe zugeordnet werden)
* **konkurrierende neue Wirkmechanismen (MOA):** NMEs mit einem neuartigen Wirkmechanismus zur Behandlung von Krankheiten, für die es bereits Behandlungsmöglichkeiten gibt (27 Prozent fallen in dieses Segment)
* **Nächste in der Klasse:** NMEs, bei denen es sich um Abwandlungen bereits verfügbarer Medikamente handelt, die auf Krankheiten innerhalb etablierter Märkte abzielen (38 Prozent aller Neueinführungen könnten dieser Gruppe zugerechnet werden)

Anteil der Arzneimittelkategorien an allen neuen Arzneimittelzulassungen im Jahr 2021 (FDA = 50, EMA = 54)

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Sandadi et al., 2022) .

Aus rein wissenschaftlicher Sicht ist der Neuheitsgrad in der Gruppe der Arzneimittel, die zum ersten Mal bei einer Krankheit eingesetzt werden, am höchsten, gefolgt von Arzneimitteln, die auf bestimmte Patientensubtypen abzielen, und solchen mit neuen Wirkmechanismen, die Behandlungsalternativen bieten. Zu den "Next-in-Class"-Medikamenten gehören "me too"-Medikamente, die auf Wettbewerbsmärkten eingeführt werden.

**Marktanteil**

Der Marktanteil eines neuen Produkts ist sein Anteil am Umsatz, den es im Verhältnis zum gesamten relevanten Markt in einem bestimmten Zeitraum, z. B. einem Quartal, einem ganzen Jahr oder mehreren Jahren, erzielt. Marktanteilsgewinne oder -verluste im Laufe der Zeit sind eine wichtige Kennzahl für die Bewertung der Marktakzeptanz und -übernahme.

Um den Erfolg der Markteinführung zu messen, werden nicht mehr nur technisch-wissenschaftliche Kriterien, sondern auch wirtschaftliche Kennziffern wie Absatz, Umsatz und Marktanteil verwendet. Kennzahlen zum Spitzenabsatz sind besonders wichtig (Fischer et al., 2010)Sie geben den höchsten Nettoumsatz an, den die Innovation in einem Geschäftsjahr in einem bestimmten Gebiet nach der ersten Markteinführung erzielt hat. Wirtschaftswissenschaftler analysieren auch die **Zeit bis zum Erreichen des Spitzenumsatzes** als zweites Attribut, das für die Messung des kommerziellen Erfolgs wichtig ist. Die Umsatzkurven von Arzneimitteln und Medizintechnik sehen aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Innovationszyklen unterschiedlich aus. Die Lebenszykluskurven von Arzneimitteln unterscheiden sich erheblich, je nach den Besonderheiten der Krankheit, der Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen oder dem Grad des Zusatznutzens, den das neue Arzneimittel bietet.

Schematische Produktlebenszykluskurven für Medizinprodukte und Arzneimittel

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023).

Die erfolgreichsten Innovationen auf dem Pharmamarkt können in Rekordzeit einen Spitzenumsatz von 20-30 Milliarden USD erreichen. Ein spektakuläres Beispiel ist der Impfstoff COVID-19, Commimaty® (Pfizer/Biontech), der im Jahr 2022 voraussichtlich 29 Mrd. USD erreichen wird, obwohl er erst zwei Jahre zuvor (Dezember 2020) auf den Markt gebracht wurde; Statista, 2022b) .

Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass die Merkmale des Gesundheitsmarktes ein einzigartiges wirtschaftliches Umfeld schaffen. Rechtliche und regulatorische Kräfte wirken sich auf die Branche stärker aus als auf andere Sektoren und haben einen erheblichen Einfluss auf den Prozess der Einführung von Innovationen in diesem Bereich.

#### Rahmenbedingungen für die Regulierung

In fast allen Ländern legen staatliche Stellen und verschiedene Gesetze im Bereich der Gesundheitstechnologie verbindliche Regeln für die Tätigkeit in der pharmazeutischen und medizintechnischen Industrie fest. Dies betrifft nicht nur die Forschung und Entwicklung, sondern auch die Preisgestaltung, die Kostenerstattung und die Werbung für Arzneimittel und Medizintechnik sowie die Frage, wo sie verkauft werden dürfen.

#### Die Komplexität des Umfelds der Stakeholder

Staatliche Stellen, Versicherer, Ärzte und Einrichtungsleiter gehören zu den vielen Einzelpersonen und Organisationen, die an der Entscheidung über die Einführung einer Innovation auf dem Gesundheitsmarkt beteiligt sind. Darüber hinaus gibt es viele andere Variablen, die den Erfolg einer Innovation auf dem Markt erheblich beeinflussen können, darunter die Marketinginvestitionen des einführenden Unternehmens und der Wettbewerber sowie die Anzahl der Wettbewerber und die Reihenfolge des Markteintritts in Bereichen mit dichtem Wettbewerb (Fischer et al., 2010).

Während kommerzielle Kennzahlen ein objektiver Maßstab für den Erfolg der Einführung und des Annahmeprozesses einer Innovation im Bereich der Arzneimittel oder Medizinprodukte sind, können die wirklichen Triebkräfte schwer zu beurteilen sein und von Fall zu Fall erheblich variieren. Vor diesem Hintergrund scheint es, dass der Neuheitsgrad neu eingeführter Arzneimittel tatsächlich ein relevanter Faktor für den Erfolg der Markteinführung sein kann (Sandadi et al., 2022).

Anteil der Markteinführungen von Arzneimitteln, die die prognostizierten Umsatzerwartungen im ersten Jahr nach der Markteinführung erfüllen (2017-2021)

Prozentualer Anteil der Neueinführungen über alle Medikamententypen hinweg, die die prognostizierten Umsatzerwartungen erfüllt haben (2017-2021)

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Sandadi et al., 2022)

In der obigen Abbildung hat das Segment der Arzneimittel mit dem höchsten Neuheitsgrad im ersten Jahr 74 Prozent der Umsatzerwartungen erfüllt, während die Arzneimittel mit dem niedrigsten Neuheitsgrad nur 42 Prozent erreichten.

Die Dimension der Wertschöpfung

**Gesundheitliche Ergebnisse**

Laut WHO ist es "eine Veränderung des Gesundheitszustands eines Individuums, einer Gruppe oder einer Bevölkerung, die auf   
eine geplante Intervention oder eine Reihe von Interventionen zurückzuführen ist ..." (WHO, 2021, S. 20) Eine Intervention kann eine medikamentöse Therapie, ein diagnostisches Verfahren, eine Operation usw. sein.

Der Wert ist die wichtigste Dimension bei der Messung von Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik, aber auch die mehrdeutigste. Es hat unzählige Bemühungen gegeben, ein klar definiertes Konzept zur Messung des Wertes im Gesundheitswesen im Allgemeinen zu entwickeln, aber es gibt noch keinen Konsens zwischen den Ländern und Interessengruppen über die Gesamtheit der zu berücksichtigenden Dimensionen (Walton et al., 2017) . Es gibt jedoch ein "hartes Kernelement" des Werts, das sich aus der Perspektive des Gesundheitssystems ergibt: die Verbesserung der gesundheitlichen Ergebnisse der Patienten im Verhältnis zu den Kosten für die Erreichung dieser Ergebnisse (Porter, 2010). Das Ziel von Gesundheitssystemen ist die Verbesserung der Gesundheit. Der Wert im Gesundheitswesen ist in erster Linie mit diesem Ziel verbunden. Der wahre Wert von Arzneimitteln und Medizintechnik liegt daher in dem Ausmaß, in dem sie Verbesserungen der Gesundheitsergebnisse für die Patienten, auf die sie abzielen, bewirken (Morgan et al., 2008). Im Gegensatz dazu sind die oben aufgeführten Wissens- und Neuheitsmetriken einer Innovation (nur) Störfaktoren für das Wertschöpfungspotenzial einer Innovation.

#### Messung von Gesundheitsergebnissen

Die Gesundheitsergebnisse können in drei Dimensionen beschrieben werden, die sich auf die für die Patienten wichtigsten Gesundheitsaspekte konzentrieren: Leistungsfähigkeit, Komfort und Ruhe (Teisberg et al., 2020) . Die Fähigkeit ermöglicht es den Patienten, ein normales Leben zu führen und sich selbst zu sein, Komfort bedeutet eine Erleichterung der mit der Krankheit verbundenen physischen oder psychischen Belastung, und Ruhe bedeutet die Fähigkeit, während der Pflege ein normales Leben zu führen.

Die Messung von Gesundheitsergebnissen ist eine Voraussetzung für die Messung der Wertschöpfung. Die Messung basiert auf den folgenden sechs Variablen, die zur Erfassung des Wertes von Gesundheitstechnologien verwendet werden (Goodman, 2014):

* **Die Mortalität** erfasst die Sterbeziffern.
* Morbiditätsvariablen beziehen sich auf Anzeichen und Symptome einer Krankheit.
* Unerwünschte **gesundheitliche Auswirkungen** sind unerwartete medizinische Probleme im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels oder einer Medizintechnik, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Eingriff besteht.
* Die Lebensqualitätsvariablen umfassen Aspekte wie körperliche, soziale oder kognitive Funktionen, Ängste und Sorgen, Schmerzen, Schlafqualität, Energie oder Müdigkeit sowie das allgemeine Gesundheitsempfinden.
* **Der Funktionsstatus** erfasst die Fähigkeit eines Patienten, alltägliche Aktivitäten auszuführen und Gesundheit und Wohlbefinden zu erhalten.
* **Bei der Patientenzufriedenheit** geht es darum, ob die Erwartungen des Patienten an eine Gesundheitsdienstleistung erfüllt werden.

Im Allgemeinen sind Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse die Ergebnisse von größter Bedeutung. Sie können objektiv auf der Ebene des einzelnen Patienten gemessen werden, indem man die klinische Bewertung, diagnostische Verfahren oder Labortests verwendet, die in der klinischen Praxis routinemäßig eingesetzt werden. Andere Datenquellen sind klinische Studien, Beobachtungsstudien und nationale Statistiken.

Viele Technologien wirken sich darauf aus, wie sich die Patienten im täglichen Leben fühlen und funktionieren, und haben breitere Auswirkungen auf ihr soziales Umfeld. Vor diesem Hintergrund können die anderen Arten von Ergebnissen in Bezug auf Lebensqualität, Funktionsstatus und Patientenzufriedenheit für die Patienten wichtig sein. Die Messung basiert häufig auf Fragebögen, die der Patient für den behandelnden Arzt ausfüllt. Diese Art von Daten stammt also direkt vom Patienten und ist subjektiv. Neben einer Bewertung der wichtigsten klinischen Ergebnisse bieten sie einen umfassenden Überblick darüber, wie sich eine neue Technologie auf die Patienten auswirkt.

Die wichtigsten Gesundheitsergebnisse sind je nach Krankheit unterschiedlich. In Bereichen wie Krebs könnte das Überleben nach einem Jahr und nach fünf Jahren die wichtigste Variable sein, die gemessen werden muss. Bei der Behandlung chronischer Krankheiten, z. B. im kardiovaskulären Bereich, steht die Häufigkeit von akuten Herzinfarkten oder Schlaganfällen im Mittelpunkt. Bei keiner Krankheit kann ein einzelner Ergebnisparameter die Ergebnisse einer medizinischen Intervention erfassen, und die Ergebnisse sollten alle für die Patienten relevanten Gesundheitsaspekte abdecken. Darüber hinaus müssen die kurz- und langfristigen Auswirkungen der Intervention berücksichtigt werden, und zwar über einen Zeitraum, der lang genug ist, um das Endergebnis der individuellen Patientenversorgung zu messen (Porter, 2010) .

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der geeignete Ansatz für die Messung von Gesundheitsergebnissen drei Schlüsseldimensionen umfasst: krankheitsspezifisch, multidimensional und longitudinal.

Es wurde vorgeschlagen, die relevanten Gesundheitsergebnisse für jede Krankheit auf drei Ebenen zu klassifizieren, die jeweils in zwei Stufen unterteilt sind:

1. **Stufe 1** misst den Gesundheitszustand des Patienten auf den Ebenen der Überlebensdauer und der erreichten oder erhaltenen Gesundheit auf der Grundlage krankheitsspezifischer Ergebnisvariablen.
2. **Stufe 2** erfasst die Längsschnittaspekte des Genesungsprozesses und die Behinderungen bei der Versorgung, z. B. Komplikationen, Fehler und damit verbundene Folgen.
3. **Stufe 3** befasst sich mit Nachhaltigkeitsaspekten, z. B. Rückfällen und neuen Gesundheitsproblemen, die im Zusammenhang mit der ersten Intervention auftreten. In solchen Fällen muss die Messung ab Stufe 1 wiederholt werden.

Die Hierarchie der Ergebnismaßnahmen

Ein Bild, das Text, Visitenkarte enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), in Anlehnung an. (Porter, 2010)

Historisch gesehen gibt es eine erhebliche Vielfalt und Inkonsistenz bei der Auswahl der geeigneten Reihe von Gesundheitsergebnissen für eine bestimmte Krankheit, und es werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um zu einem stärker standardisierten Ansatz zu gelangen (Porter et al., 2016) .

Eine vielversprechende Initiative ist der institutionelle Ansatz, den das International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) entwickelt hat. Eine Gruppe von Experten für ein breites Spektrum von Krankheiten arbeitet zusammen mit Patientenvertretern an der Erstellung und internationalen Angleichung von standardisierten Ergebnisdatensätzen. Bis zum Jahr 2022 wurden 40 Ergebnisdaten für die praktische Anwendung zur Verfügung gestellt, die 60 Prozent der weltweiten Krankheitslast abdecken (International Consortium for Health Outcomes Measurement, 2022b) . Die nachstehende Tabelle enthält ein Beispiel für einen international abgestimmten Satz von Ergebnismessungen für eine bestimmte Krankheit.

Maßnahmenpaket zu Gesundheitsleistungen bei koronarer Herzkrankheit

| Domaine | Maßnahmen |
| --- | --- |
| Sterblichkeit - Überleben | Gesamtüberleben |
| Morbidität - akute Komplikationen | * Komplikationen bei größeren herzchirurgischen Eingriffen * Wichtige Komplikationen in der interventionellen Kardiologie |
| Morbidität - Fortschreiten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen | * Notwendigkeit eines Revaskularisierungsverfahrens * Nierenversagen * Herzversagen * Schlaganfall * Reinfarkt |
| Vom Patienten angegebener Gesundheitszustand | * Angina pectoris * Dyspnoe * Depression * Funktioneller Status * Gesundheitsbezogene Lebensqualität |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Internationales Konsortium für die Messung von Gesundheitsergebnissen, 2022a)

**Messung der Kosten**

Kommen wir nun zum Nenner der Wertgleichung: die Kosten für die Erreichung eines gesundheitlichen Ergebnisses durch die Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen. Es gibt drei Kategorien von Kosten bei der Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen (Healthcare Financial Management Association, 2016) :

* **Direkte Kosten** können direkt mit den Kosten der Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen für Patienten in Verbindung gebracht werden.
* **Indirekte Kosten stehen** nach wie vor im Zusammenhang mit der Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen für Patienten, sind aber möglicherweise nicht auf der Ebene des einzelnen Patienten identifizierbar.
* **Die Gemeinkosten** werden benötigt, um die Unterstützungsdienste für eine effektive Leistungserbringung zu betreiben.

Beispiele für Kostenklassifikationen in der Gesundheitsversorgung in Akutkliniken

| Direkte Kosten | | Indirekte Kosten | Gemeinkosten |
| --- | --- | --- | --- |
| Bildgebende Verfahren, wie Mammographie, allgemeine Radiologie, Ultraschall usw. | | Patiententransport und Verpflegung | Instandhaltung und Versicherung von Gebäuden |
| Operationssäle, einschließlich Intensivstationen | | Medizinische Unterlagen | Energie |
| Apotheke, z. B. verschriebene Medikamente | Klinische Sicherheit, Qualität und Audit | | Reinigung |
| Spezielle Verfahren, wie Herzkatheter, Endoskopie usw. | Verwaltung und laufende Kosten für Apothekendienste | | Wartung der Ausrüstung |
| Therapien wie Physiotherapie, Diätetik, usw. | Abteilung Bildung und Ausbildung | | Kapitalkosten |
| Pathologie, z. B. Laboruntersuchungen, Histopathologie | Sterile Dienstleistungen | | Beratung |
| Kosten für medizinisches Personal | Abteilungsleiter und Betriebsleiter Kosten | |  |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Healthcare Financial Management Association (2016).

Die Messung der Kosten für die Wertberechnung muss sich an folgenden Grundsätzen orientieren (Porter, 2010) :

* Eine angemessene Kostenzuweisung sollte sich an den tatsächlichen Kosten der Patientenversorgung orientieren und über die gesamte Dauer der Leistungserbringung am Patienten gemessen werden.
* Die relevanten Kosten für die Ressourcen (Personal, Einrichtungen und Material), die für die Versorgung des Patienten eingesetzt werden, müssen erfasst werden, z. B.
  + die Zeitzuweisung für jeden Patienten auf der Grundlage der verwendeten Ressourcen;
  + die Kosten für Einrichtungen, Ausrüstung und andere Kapazitäten, die mit jeder Ressource verbunden sind, und
  + die Dienstleistungs- und sonstigen Unterstützungskosten, die für jede patientennahe Dienstleistung erforderlich sind.

An der Leistungserbringung sind regelmäßig mehrere medizinische Disziplinen und verschiedene Arten von Eingriffen beteiligt. In der Praxis ist es sehr anspruchsvoll, die Kosten und die Kapazitätsauslastung der für die Behandlung von Patienten eingesetzten Ressourcen über einen kompletten Versorgungszyklus hinweg genau zu bestimmen. Die meisten Einrichtungen des Gesundheitswesens und die verfügbaren Informationstechnologie (IT)-Systeme messen sie nicht auf diese Weise. Vor diesem Hintergrund entwickelte Robert Kaplan den Ansatz der zeitabhängigen Prozesskostenrechnung (Time-Driven Activity-Based Costing, TDABC) für das Gesundheitswesen (Kaplan et al., 2014) . Im Kaplan-Modell basiert die Kostenberechnung auf einem siebenstufigen Bottom-up-Prozess, der erfasst, was mit einem Patienten während seines Behandlungszyklus geschieht, und der eine genaue Bewertung der tatsächlichen Kosten aller Phasen der Versorgung, die ein Patient durchläuft, integriert. Seit seiner Einführung wurde das TDABC-Modell in vielen Gesundheitseinrichtungen weltweit getestet und löste eine wachsende Zahl von Veröffentlichungen mit Peer-Review aus.

Der Kostennennenner der Wertgleichung ist ein zweischneidiges Schwert, wenn wir ihn auf Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik anwenden: Während neue Produkte, die das Potenzial haben, die Kosten der Patientenversorgung zu senken, einen finanziellen Bedarf des Systems befriedigen, können sie nicht als Innovationen eingestuft werden, wenn sie nicht auch die Gesundheitsergebnisse verbessern (Morgan et al., 2008) . Das beste Beispiel sind Generika, die die Kosten für die medikamentöse Behandlung erheblich senken, aber keine Innovationen sind, da sie im Vergleich zur Originalmarke keine Verbesserung der gesundheitlichen Ergebnisse bieten. Die Fokussierung auf Kostensenkungen ohne Berücksichtigung der Leistung kann zu Einsparungen im Gesundheitswesen führen, die auf Kosten einer effektiven Pflege gehen (Porter, 2010) .

Während die Definition von Wert als die erzielten Gesundheitsergebnisse, die für die   
Patienten von Bedeutung sind,   
im Verhältnis zu den Kosten für das Erreichen dieser **Ergebnisse** (Porter, 2010)(Porter, 2010), wird zwar allgemein akzeptiert ( ), aber die Umsetzung der "wertorientierten" Gesundheitsversorgung kommt nur langsam voran. Der Hauptgrund dafür ist die Komplexität und Ungenauigkeit bei der Messung von Ergebnissen und Kosten (Porter et al., 2016) .

### Andere Wertkomponenten

In vielen Gesundheitssystemen wird derzeit darüber diskutiert, ob neben dem gesundheitlichen Nutzen und den Kosten weitere Wertkomponenten berücksichtigt werden sollten, um den Wert von Gesundheitstechnologien aus einer ganzheitlicheren Perspektive zu betrachten. Beispiele hierfür sind sozioökonomische Auswirkungen, wie Produktivitätsgewinne in Wirtschaft und Gesellschaft, und Neuartigkeit als unabhängige Wertkomponente. Die Berücksichtigung dieser Aspekte in den einzelnen Ländern ist jedoch nach wie vor fragmentiert und unsystematisch (Angelis et al., 2018) .

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte eine der Schlüsseldimensionen, an denen sich die Messung von Innovationen orientieren kann.

*Wissen, Neuheit, Umsetzung und Übernahme sowie Wertschöpfung*

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Wert im Gesundheitswesen kann definiert werden als die Verbesserung der *gesundheitlichen Ergebnisse für die Patienten* im Verhältnis zu *den Kosten für die Erreichung dieser* Ergebnisse

## Interessierte Kreise

**Interessensvertreter**

Dabei handelt es sich um Einzelpersonen, Gruppen oder Organisationen, die an einem Projekt oder Unternehmen beteiligt sind, Einfluss darauf haben oder von ihm betroffen sind. Üblicherweise wird zwischen internen (Mitarbeiter, Manager, Eigentümer eines Unternehmens, Aktionäre) und externen Stakeholdern wie Kunden, Regierungen, Lieferanten und Anbietern sowie Interessengemeinschaften unterschieden.

Das Universum der **Stakeholder** im Bereich der pharmazeutischen und medizintechnischen Innovation ist komplex. Es kann in zwei Schlüsselbereiche des modernen Innovationskonzepts unterteilt werden (Barlow, 2017, S. 25) :

1. Der kreative Teil ("Erfindung") - die Kreationsphase: F&E
2. Der kommerzielle Teil - die Verwertungsphase: Einführung und Kommerzialisierung

Beiden Phasen gemeinsam ist die **starke Regulierung des Pharma- und Medizintechniksektors. Die** Erfindungs- und Verwertungsphase des Innovationsprozesses wird von mehreren und regional unterschiedlichen rechtlichen Kräften beeinflusst. Die vier wichtigsten Bereiche der Regulierung sind:

* Rahmenbedingungen für Regulierung, Marktzugang und Preisgestaltung;
* Patentrecht und Rechte an geistigem Eigentum;
* rechtsverbindliche Regeln für die Entwicklung von Arzneimitteln und die Durchführung von klinischen Prüfungen; und
* Rechtsrahmen für die Förderung und Kommerzialisierung.

Staatliche Stellen und Institutionen, die diese Kräfte formen, sind natürlich ein integraler und wichtiger Bestandteil der Stakeholder-Landkarte im Bereich der Pharma- und Medizintechnikindustrie.

### Akteure in der Erfindungsphase von Innovationen in Pharma und Medizintechnik

Die Bestimmung der relevanten Interessengruppen in der Erfindungsphase muss einige zusätzliche kontextuelle Faktoren und Umweltkräfte widerspiegeln, die für die Pharma- und Medizintechnikindustrie charakteristisch sind.

Die Erfindungsphase ist äußerst wissensintensiv und hängt vom Zugang zu den neuesten Fortschritten in Wissenschaft und Technik ab. Das Wissen und die Informationen werden in zahlreichen akademischen, industriellen und Forschungseinrichtungen auf der ganzen Welt geschaffen, die alle als Akteure des Innovationsprozesses fungieren.

Im letzten Jahrhundert verließen sich Pharma- und Medizintechnikunternehmen weitgehend auf ihr internes Fachwissen, angestellte Wissenschaftler und klassische chemiebasierte Technologien, um den Innovationsprozess voranzutreiben. Diese Sichtweise hat sich dramatisch verändert, angetrieben durch eine Reihe von Entwicklungen (Gassmann et al., 2018, S. 41) .

Der Aufstieg der Biotechnologie ebnete den Weg für neue Ansätze in der pharmazeutischen Innovation auf der Grundlage neuer wissenschaftlicher Technologien wie der Molekulargenetik, der Immunologie und der Proteinchemie.

Neue wissenschaftliche und technologische Entwicklungen, die durch die IT-Entwicklung unterstützt werden, führen zu ständigen Veränderungen in allen Phasen des Innovationsprozesses und wirken sich auf die Entwicklung, Auswahl und Prüfung von Medikamenten aus. Viele dieser neuen Technologien sind außerhalb der etablierten Pharmaunternehmen entstanden und erfordern ein globales Netz von Partnerschaften und Kooperationen, um voll genutzt werden zu können.

Die Kosten und Risiken von Forschung und Entwicklung steigen ständig und erfordern alternative oder ergänzende Finanzierungsquellen, um ihre Nachhaltigkeit zu gewährleisten. Darüber hinaus übernehmen Regierungen und gesundheitspolitische Institutionen eine aktivere Rolle bei der Förderung von Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik, um Krisen im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu bekämpfen und den Zugang zu einer allgemeinen Gesundheitsversorgung zu verbessern.

Der FuE-Prozess ist mit hohen Kosten, einer langen Dauer und einer geringen Erfolgswahrscheinlichkeit verbunden. Die Notwendigkeit des Zugangs zu Finanzierung und Kapital, einschließlich Geschäftsmodellen zur Teilung der hohen Risiken von F&E, schafft ein weiteres Stakeholder-Segment aus Sicht des Risikokapitals und der Finanzmärkte.

Es wurde vorgeschlagen, die Komplexität des Stakeholder-Modells in Form eines zweistufigen Ökosystems zu erfassen, mit fünf primären Stakeholdern auf Ebene 1 und sieben unterstützenden Stakeholdern auf Ebene 2 (Bettanti et al., 2021) , wie in der folgenden Abbildung dargestellt.

Modell der am Innovationsökosystem beteiligten Akteure für die Erfindungsphase

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Bettanti et al., 2021)

Primäre Interessengruppen sind Unternehmen, Gremien und Institutionen, die direkt am Kernprozess der Erfindung beteiligt sind, z. B. indem sie Entscheidungen treffen, Regeln und Leitungsstrukturen festlegen und einen wissenschaftlichen und finanziellen Beitrag leisten. Im Folgenden werden Beispiele für primäre Interessengruppen genannt:

* **Pharma- und Medizintechnikunternehmen** sind die Motoren der Innovation, da sie die notwendige Infrastruktur, das Wissen sowie die personellen und finanziellen Ressourcen bereitstellen.
* **Staatliche Stellen** schaffen den rechtlichen und ordnungspolitischen Rahmen für Innovationen und unterstützen sie mit öffentlichen Mitteln, mit dem Schutz von Daten, Märkten und geistigem Eigentum sowie mit anderen Arten von rechtlichen oder finanziellen Anreizen.

**WHO**

Die WHO ist die 1948 gegründete Sonderorganisation der Vereinten Nationen (UN) für öffentliche Gesundheit. Sie leitet und koordiniert die gesundheitspolitische Agenda der Vereinten Nationen und hat das Ziel, "die Gesundheit zu fördern, die Welt sicher zu halten und den Schwachen zu dienen" (WHO, 1948, Para. 1) . Die derzeitige Strategie konzentriert sich auf die Ausweitung der allgemeinen Gesundheitsversorgung, einen besseren Schutz vor gesundheitlichen Notfällen und eine bessere Gesundheit und ein besseres Wohlbefinden für mehr Menschen.

* **Gesundheitspolitische Institutionen** wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) treiben die Innovationsagenda mit Initiativen wie dem WHO Innovation Scaling Framework voran, um das Erreichen der universellen Gesundheitsversorgung weltweit zu beschleunigen (WHOb, 2022) .
* **Akademische Einrichtungen und Forschungsorganisationen** sind die Denkfabriken der wissenschaftlichen und technologischen Entwicklung, und sie tragen in Form von wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Patenten wesentlich zum Innovations-Ökosystem bei. Oft besitzen sie auch spezialisierte Labore und Datensysteme.
* **Start-ups** arbeiten an der Spitze von Wissenschaft und Technologie, oft konzentriert und hoch spezialisiert auf eine einzige Technologie, die von den großen Pharma- und Medizintechnikunternehmen noch nicht genutzt wird. Sie tragen entscheidend dazu bei, die Grenzen bestehender Technologien zu verschieben und den Innovationsraum zu erweitern.
* **Risikokapitalfirmen** sind wichtig, um die enormen Kapitalmengen freizusetzen, die für die Finanzierung von Innovationsprogrammen in den verschiedenen Phasen benötigt werden, insbesondere außerhalb des Bereichs der großen Unternehmen.

Unterstützende Akteure beeinflussen das Kernökosystem der Erfindungen durch vielfältige Interaktionen. Im Folgenden werden Beispiele für unterstützende Akteure genannt:

* **Wohltätige Stiftungen** stellen Innovationspläne auf und bieten finanzielle Anreize und Finanzierungsprogramme an. Seit den 1990er Jahren haben beispielsweise multinationale gemeinnützige Organisationen wie die Gates Foundation und die Rockefeller Foundation sehr umfangreiche Mittel für die Entwicklung von Impfstoffen und Antiinfektiva bereitgestellt (Schweitzer & Lu, 2018b, S. 137) . Es gibt Hinweise darauf, dass solche öffentlich-privaten Partnerschaften 75 Prozent aller bekannten F&E-Projekte für vernachlässigte Krankheiten ermöglicht haben, von denen die Bevölkerung in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen unverhältnismäßig stark betroffen ist (Moran, 2005) .
* **Patientenorganisationen** beraten Patienten über die Teilnahme an klinischen Versuchen, beobachten den Fortschritt beim Verständnis von Krankheiten und bei den therapeutischen Möglichkeiten und teilen schließlich die Innovationsagenden, indem sie verschiedene Parteien zusammenbringen und sich für öffentliche Mittel einsetzen.
* **Mehrere andere Interessengruppen** erbringen wichtige unterstützende Dienstleistungen, wie z. B. Outsourcing-Dienste in Forschung und Entwicklung, finanzielle Finanzierung über Darlehen und Beteiligungsfonds, rechtliche Unterstützung bei Verhandlungen, Lizenzvergabe und Übernahmen, Überbrückungs- und Verbindungsdienste zwischen verschiedenen Parteien sowie die Bereitstellung von Einrichtungen und regionalen Strukturen zur Schaffung einer günstigen Infrastruktur und eines günstigen Umfelds.

Dieses "Stakeholder-Universum" schafft ein Innovations-Ökosystem, das einen Partnerschaftsrahmen für die Pharma- und Medizintechnikindustrie bietet. Die Identifizierung der richtigen Partner und der Aufbau von Netzwerken und Kooperationen auf der ganzen Welt sind der Schlüssel zur erfolgreichen Bewältigung der mit dem Innovationsprozess verbundenen Herausforderungen.

### Stakeholder in der Kommerzialisierungsphase von Innovationen in der Pharma- und Medizintechnik

Die Kommerzialisierungsphase richtet sich an drei Schlüsselmärkte (Bettanti et al., 2021) :

1. Der **pharmazeutische Markt**, der die Nachfrage nach Arzneimittelinnovationen auf der Grundlage der traditionellen Chemie und der Biotechnologie schafft
2. Der **Markt für Medizintechnik**, wo die Nachfrage durch medizinische Geräte, Diagnostik oder digitale Gesundheitstechnologien gedeckt wird
3. Der **Finanzmarkt**, der die Nachfrage nach Kapital und Liquidität für die Erfinder in großen Unternehmen und Start-ups bedient

Ähnlich wie die Erfindungsphase ist auch die Kommerzialisierungsphase von Innovationen in der Pharma- und Medizintechnik einem spezifischen Umfeld ausgesetzt, das das Stakeholder-System in hohem Maße prägt.

#### Hauptakteure zur Ermittlung der Nachfrage

Im Gegensatz zu den meisten anderen Gütern wird die Nachfrage nach Arzneimitteln und Medizintechnik nicht in erster Linie durch den direkten Kunden bestimmt - im Gesundheitswesen wäre dies der Patient. Der Patient mag bestimmte Präferenzen haben, welche Medikamente oder Geräte er möchte, aber im Fall von verschreibungspflichtigen Medikamenten und Medizintechnik sind **drei Arten von Gatekeepern** beteiligt, die die Nachfrage bestimmen (Schweitzer & Lu, 2018a, S. 149-150) :

* Der **verordnende Arzt**, der das Medikament und die Technologien auswählt, die für den spezifischen Gesundheitszustand des Patienten am besten geeignet sind: Die Art der Erkrankung und das Fachgebiet des verschreibenden Arztes sind wichtige Faktoren, die sich auf die Nachfrage auswirken. In den USA zum Beispiel sind Ärzte, die Allgemein- und Familienmedizin, Innere Medizin und Pädiatrie abdecken, für über 53 Prozent aller Verschreibungen bei Arztbesuchen verantwortlich.
* Der **Versicherer**, der alle oder einen Teil der Kosten für die Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen einschließlich Arzneimitteln und medizinischer Technologien übernimmt: Die Richtlinien der Versicherer und Kostenträger legen fest, welche Arzneimittel und Technologien übernommen werden und in welchem Umfang die Patienten zuzahlen müssen. Finanzielle Faktoren spielen dabei eine wichtige Rolle.
* Der **Apotheker**, der das Rezept einlöst, zusätzliche Informationen bereitstellt und die Angemessenheit des Rezepts und des Arzneimittels oder Produkts überprüfen muss

Diese drei Torwächter sind die wichtigsten Akteure in der Vermarktungsphase. Mehrere Interessengruppen aus der Erfindungsphase fließen in die Kommerzialisierungsphase ein:

**Bewertung der Gesundheitstechnologie**

HTA ist ein multidisziplinäres, wissenschaftliches Bewertungsverfahren, mit dem der Wert eines diagnostischen Tests, eines Medizinprodukts, eines Arzneimittels, eines Impfstoffs oder einer anderen Gesundheitstechnologie ermittelt wird. Ziel ist es, Informationen für die Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen bereitzustellen, um die Ressourcenallokation und die Qualität der Versorgung zu optimieren (EuNetHTA, 2018) .

* Regierungsbehörden wie Regulierungsbehörden und Agenturen **für die Bewertung von Gesundheitstechnologien** (HTA) haben einen erheblichen Einfluss auf die Bedingungen für die Marktzulassung sowie die Preisgestaltung und Kostenerstattung für Innovationen.
* **Key Opinion Leader** sind führende Forscher und Kliniker auf dem jeweiligen Gebiet, die in der Regel in akademischen Einrichtungen, Universitätskliniken und Forschungsorganisationen tätig sind. Sie waren häufig bereits in der Erfindungsphase, einschließlich der klinischen Versuche, beteiligt. Auf der Grundlage ihres Fachwissens beteiligen sie sich an der Bereitstellung wissenschaftlicher Informationen und der Aufklärung von Dienstleistern in Bezug auf das Verständnis von Krankheiten, Forschungs- und Entwicklungsrichtungen und die Produktkenntnis, z. B. über die Wirkungsweise und Wirksamkeit, die allgemeine Qualität und Sicherheit der neuen Arzneimittel.

Schließlich müssen auch die Vertreiber neu eingeführter Produkte in die Karte der Interessengruppen aufgenommen werden. Großhändler sind die Hauptabnehmer der Hersteller, organisieren die Lagerung und den nachgelagerten Vertrieb an Einzelhandels- und Krankenhausapotheken. Ihre Kaufkraft ist beträchtlich. In den USA zum Beispiel werden über 90 Prozent der verschreibungspflichtigen Medikamente über diesen Kanal vertrieben (Seeley, 2022) .

Modell der Innovationsakteure für die Kommerzialisierungsphase

### Ein Bild, das Text, Visitenkarte enthält. Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023).

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Welche Hauptakteure des Ökosystems der Erfindungsphase stellen das für die Finanzierung von Innovationsprogrammen benötigte Kapital bereit, insbesondere außerhalb des Bereichs der großen Unternehmen?

*Risikokapitalfirmen*

1. Nennen Sie bitte die drei Arten von "Gatekeepern", die an der Bestimmung der Nachfrage nach Arzneimitteln und medizinischen Technologien beteiligt sind.

*Verordnende Ärzte, Versicherer und Apotheker*

## Determinanten der Innovation in Pharma und Medizintechnik

Die kontinuierliche Markteinführung von Innovationen ist von größter Bedeutung für die Nachhaltigkeit des Geschäftsmodells der Branche. Das hohe Risiko, der enorme Investitionsbedarf und die langen Zyklen (z. B. in der pharmazeutischen Industrie) erfordern eine ausreichende Kapitalrendite durch Einnahmen aus patentgeschützten Innovationen. Das Verständnis der Faktoren, die für eine erfolgreiche Innovation ausschlaggebend sind, ist für die Steuerung des Innovationsprozesses im Hinblick auf eine Steigerung der Erträge von wesentlicher Bedeutung.

Eine Untersuchung der Innovationsdeterminanten muss den spezifischen Branchenkontext widerspiegeln und kann nicht allgemein gehalten werden (Pavitt, 2009) . Die Innovation in der Pharmaindustrie und der Medizintechnik wird durch drei wichtige Kontextfaktoren bestimmt:

1. Die Einzigartigkeit des FuE-Prozesses
2. Die starke Regulierung des Industriesektors
3. Die Besonderheiten der Nachfrage und der Märkte

Generell können die Determinanten von Innovationsprozessen auf verschiedenen Ebenen erforscht werden, z. B.

* Ebene der einzelnen Unternehmen,
* Branchenebene und
* nationale/regionale/globale Ebene.

Jede dieser Ebenen erfordert eine andere Sichtweise auf die potenziellen Determinanten der Innovation, und folglich gibt es viele verschiedene Faktoren, die Innovation ermöglichen. In der Vergangenheit wurden durch eine Reihe von Literaturübersichten Anstrengungen unternommen, die breite und fragmentierte Literatur zu diesem Thema zu konsolidieren. Auch wenn es aufgrund unterschiedlicher Definitionen und angewandter Methoden immer noch viele Unklarheiten gibt, so gibt es doch einige Determinanten, die durch Beweise gut belegt sind.

### Über die organisatorische Ebene hinausgehende Determinanten

Neben den oben erwähnten übergeordneten Kontextfaktoren ist es von besonderer Bedeutung, dass Innovationen in der Pharma- und Medizintechnik auf wissenschaftlichen und technologischen Fortschritten beruhen und nicht primär kundenorientiert sind, wie es in den meisten anderen Branchen der Fall ist (Aagaard & Gertsen, 2011). Daher erfordern potenzielle Determinanten im Bereich Wissenschaft und Technologie besondere Aufmerksamkeit.

#### Wissenschaft und Technologie sind ausschlaggebend

Die Dimension der technologischen Möglichkeiten ist nicht leicht zu erfassen, und in der Literatur wurden verschiedene Ersatzwerte verwendet. Eine davon ist das **Wachstum eines Wissensbestands**, der aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen in Verbindung mit Indikationen, Veröffentlichungsjahren und pharmazeutischen F&E-Kategorien besteht. Mit diesem Modell konnte ein positiver und signifikanter Zusammenhang mit Innovationsindikatoren, wie z. B. New Molecular Entities (NME), nachgewiesen werden (Rake, 2017) .

**Größe des Marktes**

Die (erwartete) Marktgröße für Arzneimittelinnovationen ist eine Projektion des Umsatzpotenzials auf dem Zielmarkt. Sie wird in der Regel von unten nach oben berechnet, wobei mehrere Eingangsvariablen verwendet werden, z. B. Daten zur Inzidenz und Prävalenz, zum Anteil der diagnostizierten und behandelten Patienten, zum Preisniveau, zur Behandlungsdauer und zu anderen Faktoren.

#### Marktgröße als Determinante für Innovationen

Empirische Belege unterstreichen die Bedeutung der **Marktgröße** als weitere Schlüsseldeterminante für pharmazeutische Innovation. Pharmazeutische Unternehmen investieren F&E-Investitionen vorzugsweise in Krankheiten oder Indikationen, bei denen der Markt groß ist und die Umsatzerwartungen günstig sind (Fabrizio & Thomas, 2011) . Unter Verwendung der Anzahl der von der FDA zugelassenen Medikamente und NMEs als Proxies für den Innovationsoutput in den USA konnte eine positive und starke Korrelation zur Marktgröße auf Ebene der medizinischen Indikationen nachgewiesen werden (Rake, 2017) . Die Bedeutung der Marktgröße als entscheidender Faktor für pharmazeutische Innovationen lässt sich auch bei seltenen Krankheiten nachweisen, bei denen die Zahl der Patienten - und damit die potenzielle Marktgröße - gering ist. Viele vielversprechende Entdeckungen ziehen nicht die erforderlichen Investitionen an, um sie zu entwickeln und die Patienten zu erreichen. Es gibt Hinweise darauf, dass aufgrund fehlender Innovationen nur 10 % der Patienten mit seltenen Krankheiten eine krankheitsspezifische Behandlung erhalten (Melnikova, 2012) .

### Determinanten auf Unternehmensebene

Bis vor kurzem fehlte eine klare Perspektive auf die Determinanten radikaler Innovationen in der Pharmaindustrie auf Unternehmensebene. Diese erhebliche Unklarheit wurde von Stiller et al. (2021) behoben, die auf der Grundlage einer systematischen Literaturübersicht neue Erkenntnisse lieferten. Tie schlagen drei verschiedene Bausteine für die Determinanten der Innovation auf Unternehmensebene vor:

1. Führung auf der Ebene von Einzelpersonen oder Gruppen
2. Managerhebel mit Schwerpunkt auf der Organisationsebene
3. Geschäftsprozesse, die die Prozessebene abdecken

Modell für die Determinanten radikaler Arzneimittelinnovationen auf Unternehmensebene

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Stiller et al. (2021).

#### Leiterschaft

Es ist allgemein bekannt, dass Führungsstil und -kompetenzen eine wichtige Rolle bei der Bestimmung von Leistung und organisatorischen Ergebnissen spielen. Im Kontext der pharmazeutischen Innovation sind zwei Eigenschaften besonders wichtig:

1. Berufserfahrung und Ausbildung, die Spitzenkräfte zur Innovation befähigen: Die richtigen Entscheidungen zu treffen, insbesondere in den frühen Phasen des Innovationsprozesses, z. B. bei der Auswahl der vielversprechendsten Arzneimittelkandidaten und der Ressourcenzuweisung, ist für den Innovationsprozess von entscheidender Bedeutung. Daher müssen Führungskräfte in Schlüsselpositionen in der Lage sein, ein gründliches Verständnis des raschen wissenschaftlichen und technologischen Fortschritts in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung zu erwerben und zu erhalten.
2. Sicherstellung der Konzentration auf Innovation und Leistungskultur: Eine Kultur der Vielfalt, des intensiven Wissensaustauschs, der Zielsetzung und der Belohnung fördert die Innovationskultur und die Leistung. Wichtige Führungskräfte schaffen die Voraussetzungen für die Kultur ihres Unternehmens.

#### Hebel für das Management

Pharma- und Medizintechnikunternehmen müssen in der heutigen dynamischen Wissenschaftslandschaft einen effektiven Zugang zu externem Wissen und Ressourcen haben. Die Art und Weise, wie dies organisiert und erreicht wird, wird in der Literatur als "**offene** Innovation" beschrieben (Gassmann et al., 2018, S. 111) . Dieser Managementansatz zielt darauf ab, systematisch ein Netzwerk von externen Innovationsakteuren aufzubauen und zu nutzen, das weit über die internen Fähigkeiten eines einzelnen Unternehmens hinausgeht. In der nachstehenden Tabelle sind Beispiele für Bereiche aufgeführt, in denen sich Pharmaunternehmen nach dem Vorbild des Open-Innovation-Ansatzes engagieren.

Beispiele für Initiativen, die durch das Konzept der offenen Innovation inspiriert wurden

|  |  |
| --- | --- |
| Bereich | Tätigkeit |
| Finanzierung | Beschaffung von Risikokapital für frühe Entdeckungen und vielversprechende Forschungsprojekte |
| Ökosystem | Gründung von Innovationszentren und speziellen Infrastrukturen zur Steigerung der Kreativität |
| Zugang zu Innovationsprojekten mit externem Ursprung | Anreicherung des internen Innovationsportfolios durch Hinzufügen vielversprechender externer Projekte durch Fusionen und Übernahmen oder Lizenzvergabe |
| Besondere Kenntnisse | paten |
| F&E-Effizienz | Aufbau eines Netzes bevorzugter externer Anbieter zur Auslagerung von Tätigkeiten |
| Teilen | Nutzung eines externen Netzwerks zur Problemlösung und zum Wissenstransfer |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Gassmann et al., 2018, S. 112)

Stiller et al. (2021) stellten fest, dass die Beschaffung von externem Wissen und das interne Wissensmanagement die wichtigsten Faktoren für radikale Innovationen in einem Pharmaunternehmen sind.

#### Beschaffung von externem Wissen

Die Anreicherung der internen Wissensbasis eines Unternehmens mit heterogenem oder komplementärem Know-how von außerhalb des Unternehmens wirkt sich positiv auf Innovationen aus. Allianzen und Partnerschaften mit privaten/öffentlichen Forschungseinrichtungen und anderen Unternehmen sind daher unerlässlich, um externes Wissen zu sammeln und zu nutzen. Besonders wichtig ist die Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern an Universitäten und Forschungsinstituten, die direkte Interaktion und Kommunikationskanäle nutzen. Es wurde festgestellt, dass Fusionen und Übernahmen das Innovationsklima nicht verbessern, was möglicherweise auf Probleme des Integrationsprozesses (Informationsasymmetrien und kulturelle Unterschiede) zurückzuführen ist.

#### Internes Wissensmanagement

Der direkte Zusammenhang zwischen Wissen und Innovationsleistung ist eindeutig (auch in Bezug auf die interne Wissensschaffung). Der Ausbau des wissenschaftlichen Grundlagenwissens eines Unternehmens durch interne FuE geht mit einer verbesserten Generierung radikaler Innovationen einher, insbesondere wenn neue Wissenschafts- und Technologiebereiche angegangen werden und die FuE auf globaler Basis mit echten internationalen Standortstrukturen betrieben wird.

Laut Stiller et al. (2021) gibt es in der Literatur viele Unklarheiten und Widersprüche in Bezug auf die Frage, ob andere Faktoren, wie z. B. die Höhe der FuE-Investitionen oder die Unternehmensgröße, Determinanten der Innovation sind, insbesondere bei radikalen Innovationen.

#### Geschäftsprozesse

Für den Erfindungsteil des Innovationsprozesses wenden die Unternehmen in der Regel starre Projektmanagementansätze und -instrumente an, um sicherzustellen, dass sie die verfügbaren Ressourcen auf die vielversprechendsten Innovationsprojekte konzentrieren. Diese Bemühungen werden als "F&E-Portfoliomanagement" bezeichnet und betreffen drei Bausteine (Gassmann et al., 2018, S. 70) :

* Systematische Kontrollpunkte bei jedem kritischen Schritt ("Meilenstein") des F&E-Prozesses. Es gibt vordefinierte "Go/No-Go"-Kriterien, wie z. B. ein Mindestmaß an Wirkungen, die als Entscheidungsgrundlage für die Meilensteine dienen. Nur wenn diese Kriterien erfüllt sind, kann das Projekt in die nächste Phase übergehen.
* Eine gründliche technische und kommerzielle Bewertung der einzelnen Projekte liefert eine ganzheitliche Beurteilung der technischen und kommerziellen Merkmale des Innovationsprojekts. Parameter wie die Wahrscheinlichkeit, die Innovation auf den Markt zu bringen, oder Spitzenumsatzprognosen sind wichtig, um das volle Potenzial eines jeden Projekts zu verstehen und die Prioritätenliste des Portfolios zu erstellen.
* Regelmäßige Überprüfungen des gesamten Portfolios sollen sicherstellen, dass sich das Unternehmen auf die Innovationsprojekte mit dem größten Potenzial konzentriert und Projekte mit weniger vielversprechenden Aussichten zurückstellt.

Während diese Bausteine in den meisten Unternehmen das Management-Rückgrat der Innovationsphase bilden, variieren die Werkzeuge, Techniken, Kriterien und Schwellenwerte. Die Ziele lassen sich wie in der folgenden Abbildung dargestellt zusammenfassen.

Ziele des Portfoliomanagements in FuE-gestützten Unternehmen

Ein Bild, das Text, Visitenkarte, Screenshot enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Gassmann et al. (2018, S. 70).

Diese Art von Geschäftsprozessen ist für die Durchführung von F&E-Aktivitäten im täglichen Geschäftsleben unerlässlich. Auf der Grundlage der Arbeit von Stiller et al. (2021) , scheint ein **starker Portfolio-Fokus** (d. h. alle Aktivitäten konzentrieren sich auf eine kleine Auswahl von Technologieklassen) ein entscheidender Faktor für den Innovationserfolg zu sein. Strenge Portfoliomanagement-Ansätze neigen dazu, weniger risikoreiche Projekte auf der Grundlage bereits validierter Ziele und Wirkmechanismen zu priorisieren, wodurch inkrementelle statt radikale Innovationen begünstigt werden.

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte drei wesentliche Bausteine der Innovationsdeterminanten in einem einzelnen Unternehmen.

*Führung, Managementhebel und Geschäftsprozesse*

2 Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) an.

* Die Determinanten der Innovation sind für alle Industriezweige im Allgemeinen ähnlich.
* Die Determinanten der Innovation sind nur in den einzelnen Wirtschaftszweigen eines bestimmten Landes ähnlich.
* *Die Determinanten der Innovation sind spezifisch für den Branchenkontext.*

## Pharmazeutische F&E und Preise

Die Preisgestaltung für pharmazeutische Innovationen ist wahrscheinlich das umstrittenste Thema in der Branche. In Anbetracht der bestehenden Herausforderungen für die Gesundheitssysteme weltweit wird die öffentliche Debatte über die Preisgestaltung von Arzneimitteln vor allem durch zwei Denkrichtungen angeheizt.

Erstens sind die Gesundheitssysteme weltweit mit ständig steigenden Kosten konfrontiert, die durch demografische, soziologische und spezifische Krankheitsmuster sowie die Einführung teurer neuer Gesundheitstechnologien bedingt sind. Lösungen zu finden, die die Erschwinglichkeit der Gesundheitsdienste aufrechterhalten und die Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme sicherstellen, wird allgemein als wesentlich angesehen, selbst in den Industrieländern. Die Preise für neue Medikamente sind daher von öffentlichem Interesse.

Zweitens sind die Preise für Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik eine besondere Herausforderung in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen. Ein noch größeres Problem ist, dass mehr als zwei Milliarden Menschen in diesen Ländern keinen Zugang zu grundlegenden und unentbehrlichen Medikamenten haben (Leisinger et al., 2012). Die Bereitstellung einer flächendeckenden Gesundheitsversorgung in diesen Ländern ist daher nach wie vor ein großes Problem. Selbst wenn es geeignete Arzneimittel gibt, sind sie für diese Länder nicht erschwinglich, da die Preise ihre Kaufkraft übersteigen (Schweitzer & Lu, 2018b, S. 134-137) .

Die Ansichten über den angemessenen Preis eines neuen Medikaments gehen oft weit auseinander zwischen den Herstellern und der Öffentlichkeit, vertreten durch die Hauptakteure des Gesundheitswesens, die Regierungen und die Patienten. Die Debatte dreht sich um zwei grundlegende Kräfte:

* Die Industrie braucht eine faire Investitionsrendite, Entwicklungsrisiken und einen "Wert" für Patienten und Gesundheitssysteme.
* Gesundheitssysteme und Regierungen müssen die eskalierenden Kosten des Gesundheitssystems in den Griff bekommen und den Zugang zu und die Erschwinglichkeit von Arzneimittelinnovationen unter Berücksichtigung der verfügbaren Ressourcen sicherstellen.

Der Preis einer pharmazeutischen Innovation ist ein wichtiger Hebel, um beide Aspekte zusammenzubringen. Ein fairer Preis für ein Arzneimittel erreicht beides: Er ist für die Kostenträger und die Gesundheitssysteme erschwinglich und. Gleichzeitig deckt er die Kosten des Unternehmens und liefert eine angemessene Gewinnspanne (Moon et al., 2020) .

Ein fairer Preis für ein Arzneimittel stellt das richtige Gleichgewicht zwischen **Wert und Erschwinglichkeit** eines Medikaments her, das die folgenden drei Vorteile bietet: Ermöglichung des Zugangs der Patienten zu neuen Arzneimitteln, Gewährleistung der Nachhaltigkeit des auf Forschung und Entwicklung basierenden pharmazeutischen Geschäftsmodells und Beitrag zur Bewältigung der steigenden Kosten im Gesundheitswesen.

### Umfeld der pharmazeutischen Preisgestaltung

Der Gewinn ergibt sich aus der Umsatzgenerierung nach Abzug der Geschäfts- und F&E-Kosten, wie in der folgenden Abbildung dargestellt.

Die kommerzielle Grundlage für das Preisbildungsmodell für Arzneimittel

Ein Bild, das Text enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Simon & Giovannetti (2017, S. 148).

Die Gewinne reagieren empfindlich auf den Produktpreis, der sich direkter auswirkt als die meisten anderen Komponenten des kommerziellen Instrumentariums. In Anbetracht der Fixkosten kann schon eine geringfügige Preisänderung den Gewinn erheblich verringern oder ganz aufheben (Schoonveld, 2020, S. 101) . Das Preismodell für Arzneimittel muss den kontextuellen Rahmen widerspiegeln, der dem pharmazeutischen Geschäftsmodell innewohnt. Die wichtigsten Faktoren sind die folgenden:

* Erhebliche technische, Markt- und Kommerzialisierungsrisiken (Gassmann et al., 2018, 14; 63 ff.)**.** Zu den technischen Risiken gehören
  + Unsicherheiten mit wissenschaftlichen Hypothesen über die Krankheit, das Wirkstoffziel, die Wirkungsweise und die Eigenschaften des Wirkstoffs.
  + Risiken in Bezug auf die Wissensbasis des Unternehmens, die technischen Abläufe, den Umfang des Schutzes und die Handlungsfreiheit.
  + Risiko des Scheiterns von präklinischen und klinischen Versuchen und der Arzneimittelzulassung.
* Vermarktungsrisiken, wie z. B. die Ungewissheit über die Anzahl der Patienten, die mit dem neuen Medikament behandelt werden können, und die Aktivitäten der Wettbewerber
* kommerzielle Risiken in Bezug auf Verzögerungen bei der Markteinführung, Ergebnisse der Genehmigungsverfahren für Preise und Kostenerstattung sowie Anzahl und Reihenfolge der Länder, in denen die Produkte eingeführt werden
* die spezifische Beschaffenheit des Marktes mit mehreren Gatekeepern, die ihn bestimmen, z. B. Ärzte, Versicherer und Apotheker (Schweitzer & Lu, 2018b, S. 149-150) : Die übliche Marktdynamik, bei der die Preisbildung durch die Zahlungsbereitschaft der Endkunden bestimmt wird, ist daher auf die Preisbildung für Arzneimittel nicht anwendbar. In vielen Gesundheitssystemen werden die Kosten der Arzneimitteltherapie weitgehend von Krankenkassen, Arbeitgebern oder staatlichen Kostenträgern übernommen. Dies ist wichtig für die Preisbildung und die Einführung neuer Arzneimittel, da der Endverbraucher - der Patient - nicht der Hauptverantwortliche ist.
* In den meisten Ländern werden die Arzneimittelpreise von den nationalen Behörden reguliert: Die Preise werden auf der Grundlage wissenschaftlicher und finanzieller Bewertungsverfahren festgelegt, die von Land zu Land sehr unterschiedlich sind. Nationale Behörden und Agenturen bewerten den Nutzen und die Kosteneffizienz des neuen Medikaments und entscheiden über eine mögliche Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Dieser Prozess kann auch HTA umfassen. Viele Regierungen haben auch andere Maßnahmen zur Begrenzung der Preise, zu denen Medikamente verkauft werden dürfen, eingeführt. Wie aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht, sind die wesentlichen Marktkräfte verzerrt.

Beispiele für Maßnahmen zur Preisregulierung von Arzneimittelinnovationen in wichtigen Märkten

**Referenzpreise**

Die Preise werden auf der Grundlage einer externen Referenz ausgehandelt, z. B. dem Preis, den andere Länder für dasselbe Produkt zahlen. In der Regel wird ein Durchschnittspreis auf der Grundlage einer kleinen Anzahl vergleichbarer Länder berechnet.

| Art der Regelung | US | UK | Frankreich | Deutschland | Japan |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| HTA rechtlich verankert | - | X | X | X | X |
| Referenzpreise | **-** | - | X | (X) | X |
| Restriktive Erstattungslisten | **X** | X | X | X | X |
| Mechanismen der Selbstbeteiligung der Patienten | X | X | X | X | X |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Simon & Giovannetti, 2017, S. 149) .

Eine wichtige Ausnahme bilden die USA, wo die Unternehmen nach der Zulassung freien Zugang zum Markt haben und die freie Preisgestaltung für Arzneimittel durch die Unternehmen die Regel ist. Es kann spekuliert werden, dass in den USA, dem größten Markt, die staatliche Einmischung in die Preisgestaltung von Arzneimitteln in Zukunft wahrscheinlich zunehmen wird.

Das Geschäftsmodell der auf Forschung und Entwicklung basierenden Pharma- und Medizintechnikindustrie hängt in hohem Maße vom Schutz ihrer Innovationen vor unrechtmäßiger Nachahmung und Replikation ab, um eine angemessene Investitionsrendite zu gewährleisten. Es muss jedoch einen klaren rechtlichen Rahmen geben, damit Generikahersteller einspringen und die Gesundheitssysteme von günstigeren Medikamenten profitieren können. Das Patentrecht und die Rechte an geistigem Eigentum regeln daher die Koexistenz beider Geschäftsmodelle zum Nutzen aller Beteiligten. Pharmaunternehmen beantragen den Patentschutz für ihre Erfindungen sehr früh - in der Regel noch vor den ersten präklinischen Forschungsaktivitäten. Einmal erteilt, bieten Patente eine Exklusivität von 20 Jahren (plus fünf Jahre unter besonderen Umständen). Folglich haben Pharmaunternehmen nur ein begrenztes Zeitfenster, um aus ihren F&E-Investitionen Kapital zu schlagen - in der Regel nicht mehr als 10 Jahre. Die nachstehende Abbildung vermittelt ein ganzheitliches Bild der technischen und kommerziellen Aspekte, die bei der Preisgestaltung für Arzneimittel zu berücksichtigen sind.

Überblick über die Determinanten des pharmazeutischen Preismodells (illustrativ)

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Gassmann et al., 2018, S. 70) .

Die Preisgestaltung bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ist eine multifaktorielle Aufgabe, die eine ganze Reihe von Techniken zur Preisgestaltung und zum Management der Kostenträger umfasst. Sie umfasst die Entwicklung von Preisgestaltungs-, Marktzugangsstrategien und Umsetzungsplänen, die auf die Besonderheiten der verschiedenen Gesundheitssysteme in der ganzen Welt zugeschnitten sind. Verschiedene Experten aus den Bereichen Forschung und Entwicklung, Vertrieb, Marktzugang und Preisgestaltung arbeiten zusammen, um diese anspruchsvolle und erfolgskritische Aufgabe zu bewältigen. Wir werden uns mit der Verbindung zwischen pharmazeutischer Preisgestaltung und F&E befassen, die einen wichtigen Aspekt darstellt. Es gibt zwei verschiedene Teile, die besprochen werden:

1. Es gibt ein Hauptargument, mit dem die Industrie die hohen Preise für pharmazeutische Innovationen rechtfertigt: die enormen Kosten und Risiken der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung.
2. Die Preisgestaltung von Arzneimitteln hängt letztlich von den Daten über die Eigenschaften und den Nutzen des Medikaments ab, die während des Forschungs- und Entwicklungsprozesses gewonnen werden. Wir werden einige der wichtigsten Anforderungen an die Datenqualität und die Ergebnisse als Voraussetzungen für die Preisgestaltung und Erstattung von Arzneimittelinnovationen untersuchen.

### Der pharmazeutische F&E-Prozess

Der Forschungs- und Entwicklungsprozess in der pharmazeutischen Industrie ist einer der komplexesten in der gesamten Branche. Er ist stark reguliert, langwierig und kostspielig mit einer geringen Erfolgswahrscheinlichkeit. Er beginnt mit der Grundlagenforschung und geht über in die präklinischen (nicht menschlichen) und dann in die klinischen (menschlichen) Phasen, wobei zunächst Tausende von Molekülen in Betracht gezogen werden, um ein Produkt erfolgreich auf den Markt zu bringen. Es gibt drei wichtige Bausteine:

1. Forschung: nicht-menschliche Phasen, einschließlich Arzneimittelentdeckung und präklinische Forschung
2. Entwicklung: Humanstadien, einschließlich klinischer Versuche in den Phasen I-III
3. Zulassung: einschließlich Prüfung der Daten durch die Regulierungsbehörden und Entscheidung über die Marktzulassung

Im Vergleich zu anderen Branchen weist der F&E-Prozess in der Pharmaindustrie eine Reihe von Besonderheiten auf (Gassmann et al., 2018, S. 44-46) :

* Hohe Risiken und Unwägbarkeiten in allen Phasen führen zu einer Gesamterfolgsquote von nur vier Prozent; die meisten Entwicklungsprojekte scheitern, bevor sie den Patienten erreichen. Im Allgemeinen schafft es nur eines von 5.000 bis 10.000 Molekülen, die in der Arzneimittelforschung analysiert werden, auf den Markt.
* Die Dauer der Entwicklung beträgt durchschnittlich 13-14 Jahre.
* Die damit verbundenen kapitalisierten Kosten für die Markteinführung eines Produkts sind sehr hoch und können leicht 1 bis 2 Milliarden USD erreichen. Werden alle Fehlschläge entlang des Entwicklungspfads berücksichtigt, werden die Kosten bis zur Marktzulassung auf 2.558 Mio. USD geschätzt (DiMasi et al., 2016) .

Die umfangreichen Investitionen in Forschung und Entwicklung sind eines der wichtigsten Merkmale der Pharmaindustrie. Im Jahr 2020 beliefen sich die F&E-Ausgaben des Industriesektors weltweit auf fast 200 Milliarden USD, was einen Anstieg von 45 Prozent gegenüber 2012 bedeutet (von 137 Milliarden USD; Statista, 2022a).

Es gibt eine weitere wichtige Kennzahl, die die Einzigartigkeit des Niveaus der pharmazeutischen F&E-Investitionen im Vergleich zu anderen Branchen zeigt. Es ist die **F&E-Intensität**, definiert als der prozentuale Anteil der F&E-Ausgaben an den Nettoeinnahmen: Während dieser Wert in allen Branchen in der Regel zwischen 2 und 3 Prozent liegt, gaben börsennotierte US-Pharmaunternehmen im Jahr 2018 durchschnittlich 25 Prozent des Umsatzes für F&E aus (Congressional Budget Office, 2021) .

FuE-Intensität der pharmazeutischen Industrie

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Congressional Budget Office, 2021) .

Die obige Abbildung zeigt, dass sich die FuE-Intensität in der pharmazeutischen Industrie in den letzten 20 Jahren fast verdoppelt hat, was darauf hindeutet, dass sich die Industrie weiterhin dafür einsetzt, den Patienten innovative Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Die kontinuierlichen Ausgaben für F&E führten zu einem Anstieg der Zulassungen neuer Medikamente. In den USA beispielsweise hat die FDA im Zeitraum 2015-2020 etwa doppelt so viele neue Medikamente zugelassen wie ein Jahrzehnt zuvor (Congressional Budget Office, 2021).

### Die Rolle von F&E bei der Preisgestaltung von Arzneimitteln

Der Preis, den die Kostenträger im Gesundheitswesen für eine pharmazeutische Innovation zu zahlen bereit sind, hängt fast ausschließlich von den Vorteilen des neuen Produkts im Vergleich zu bestehenden Therapien ab. HTAs und Kostenträger bewerten sie auf der Grundlage des gesamten Datenpakets, das während des FuE-Prozesses entwickelt wurde. Im Zusammenhang mit diesem Referat müssen wir zwei Fragen klären:

* + Welche Eigenschaften und Vorteile eines neuen Medikaments treiben das erreichbare Preisniveau nach oben oder unten?
  + Welche Rolle spielt die Forschung und Entwicklung bei der Erzielung der Markteinführungspreise? Welche Daten aus dem F&E-Prozess sind wesentlich und wie werden sie generiert?

#### Produktvorteile in Verbindung mit erzielbaren Preisen

Jüngsten Prognosen zufolge werden zwischen 2022 und 2026 bis zu 300 neue Medikamente zugelassen werden, von denen viele auf hochpreisige Bereiche wie Onkologie, Immunologie und seltene Krankheiten abzielen (IQVIA, 2022) . Die meisten Gesundheitssysteme der Welt - mit den USA als wichtiger Ausnahme - stützen ihre Preisentscheidungen und Verhandlungen mit den Herstellern auf eine Art "Wert"-Bewertung. Alle neuen Produkte werden systematisch bewertet und im Zusammenhang mit den Preisvorschriften und den Erwartungen der Kostenträger auf der ganzen Welt beurteilt, um Preisentscheidungen zu treffen. Wenn wir jedoch die Auswirkungen von F&E auf die erzielbaren Preise verstehen wollen, müssen wir im Vorfeld einige Aspekte berücksichtigen: Wir haben bereits über die subjektive und widersprüchliche Natur der "Wert"-Wahrnehmung gesprochen. Tatsächlich haben die wichtigsten Interessengruppen des Gesundheitssystems unterschiedliche Erwartungen an den Wert eines Arzneimittels.

Unterschiedliche Wahrnehmungen des Wertes von Drogen durch die Beteiligten

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Simon & Giovannetti, 2017, S. 154)

Die Produktattribute, die mit dem Wert eines Arzneimittels verbunden sind, unterscheiden sich, und die Wertdefinitionen als Grundlage für die Preisgestaltung von Medikamenten sind von Land zu Land verschieden. Die Definition eines "Hardcore"**-Wertelements ist** jedoch (Porter, 2010) ist jedoch ein übergreifender Faktor, der bei Preisstrategien für Arzneimittel berücksichtigt werden muss.

Der inkrementelle Nutzen wirkt sich in erster Linie auf das Preisniveau aus, das ein neues Medikament im Hinblick auf die Verbesserung der für die Patienten wichtigen Gesundheitsergebnisse im Verhältnis zu den Kosten für die Erreichung dieser Ergebnisse mit sich bringt. Dies geschieht im Vergleich zur bestehenden Standardbehandlung. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass der Innovationsgrad, der in den zuvor eingeführten Kategorien zum Ausdruck kommt, ein Indikator für das erreichbare Preisniveau ist.

**Standard der Pflege**

Bereitstellung von Gesundheitsdiensten gemäß bestehenden Leitlinien oder formellem oder informellem Expertenkonsens in lokalen oder vergleichbaren Gesundheitssystemen

Radikale Arzneimittelinnovationen haben einen hohen Wert, da sie die Gesundheit der Patienten verbessern und im Vergleich zu bestehenden therapeutischen Optionen ungedeckte Bedürfnisse in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erfüllen. Sie bieten lebensverlängernde oder sogar heilende Wirkungen bei lebensbedrohlichen Krankheiten oder stellen wirksame Behandlungen für Krankheiten bereit, für die es noch keine Therapien gibt (Stiller et al., 2021) .

Inkrementelle Innovationen haben einen geringeren Wert, da sie bestehende Therapien verbessern, indem sie einen begrenzten klinischen Nutzen bieten und die Eigenschaften des Medikaments verbessern, z. B. die Verabreichungsschemata (Stiller et al., 2021) .

Es gibt Hinweise darauf, dass es acht Attribute aus Produkt- und Marktsicht gibt, die die Preisflexibilität für pharmazeutische Innovationen bestimmen (Simon & Giovannetti, 2017, S. 157-158):

* produktbezogene Attribute
  + hohes Maß an Differenzierung in Bezug auf zahlungsrelevante Bedingungen im Vergleich zur Standardversorgung
  + rascher Nachweis des wirtschaftlichen oder klinischen Nutzens
  + patientenzentrierte Merkmale, die zu besseren Ergebnissen beitragen
  + personalisierte Therapien (Medikamente, die auf Patientenuntergruppen abzielen, die mehr profitieren als der Durchschnitt der Bevölkerung)
* marktbezogene Eigenschaften
  + Schwere der Krankheit, wo der medizinische Bedarf am größten ist
  + wirtschaftliche Belastung durch die Krankheit
  + Intensität des Wettbewerbs
  + Zahler- und Anbieterlandschaft in den einzelnen Ländern

Daraus ergeben sich wichtige Imperative für die Forschung und Entwicklung im Hinblick auf die nachgelagerte Preisgestaltung und die Erstattungsergebnisse.

In der Vergangenheit wurden Arzneimittel so entwickelt, dass sie in erster Linie die Sichtweise von Regulierungsbehörden wie der FDA und der EMA berücksichtigen. Diese Einrichtungen bewerten die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität des neuen Arzneimittels. Fällt die Bewertung positiv aus, wird die Marktzulassung - die Genehmigung zum Verkauf des Medikaments in dem jeweiligen Gebiet - erteilt. Die wissenschaftliche Grundlage sind klinische Daten aus dem Entwicklungsprozess, in dem das neue Medikament unter streng kontrollierten Bedingungen gegen Placebo oder eine Vergleichstherapie getestet wurde.

Dieser Datensatz reicht nicht aus, um die anschließenden Preis- und Kostenerstattungsbewertungen im Rahmen der Gesundheitstechnologiebewertung (HTA) und der Kostenträger zu informieren, da die gesamte Palette der oben aufgeführten Attribute durch klinische und wirtschaftliche Daten gestützt werden muss. Für die Forschung und Entwicklung im Hinblick auf nachgelagerte Preis- und Kostenerstattungsentscheidungen ist es daher unerlässlich, dass die Gestaltung der klinischen Studien im Entwicklungsprozess die Datenanforderungen sowohl für die Regulierungsbehörden als auch für HTA/Zahlungspflichtige gewährleistet. Um die Akzeptanz der Daten durch diese Interessengruppen zu erreichen, sollte das Design der klinischen Prüfung diese vier Schlüsselaspekte berücksichtigen. Die Schlüsselkriterien sind

* + Konzentration auf Krankheiten oder Patientenuntergruppen mit hohem medizinischen Bedarf,
  + die Auswahl der richtigen Messgrößen für die Ergebnisse,
  + die Auswahl der richtigen Vergleichstherapie und
  + Nachweis eines aussagekräftigen Ausmaßes der Wirkung.

Mit diesem Ansatz wird versucht, einen bedeutenden Zusatznutzen für die für die Patienten wichtigen Gesundheitsergebnisse im Verhältnis zu den Kosten für die Erreichung dieser Ergebnisse im Vergleich zur bestehenden Standardversorgung nachzuweisen**.**

Dies setzt voraus, dass Experten für Forschung und Entwicklung sowie für Marktzugang und Preisgestaltung bereits in einem frühen Stadium des F&E-Prozesses eng zusammenarbeiten, um sicherzustellen, dass die Grundlagen für die Erzielung eines fairen Preises geschaffen werden.

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. nennen Sie bitte drei Hauptkategorien von Risiken, die mit dem Geschäftsmodell der Pharmaindustrie verbunden sind.

*technische, Markt- und Vermarktungsrisiken*

2 Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) an.

* *Der Preis eines Arzneimittels wirkt sich auf die erwarteten Gewinne aus.*
* Die Preisbildung in den USA ist stark reguliert.
* Zulassungsbehörden wie die FDA berücksichtigen die Marktgröße bei der Beurteilung neuer Arzneimittel.

Zusammenfassung

Innovationen in der Pharmazie und der Medizintechnik sind eine wichtige Voraussetzung für Fortschritte bei der Prävention, Diagnose und Behandlung von Krankheiten und umfassen Produkte, Verfahren und Dienstleistungen im Gesundheitswesen.

Obwohl allgemeine Definitionen und Grundsätze der Innovationstheorie für den Industriesektor gelten, wirken sich spezifische Kontextfaktoren auf die Erfindungs- und Kommerzialisierungsphase von pharmazeutischen und medizintechnischen Innovationen aus. Rechtliche und regulatorische Rahmenbedingungen und die Einzigartigkeit von Angebot und Nachfrage, die durch den langen, kostspieligen und risikoreichen F&E-Prozess bedingt sind, prägen die Innovationskräfte und -ergebnisse.

Die Wertschöpfung für die Patienten und das Gesundheitssystem ist die wichtigste Messgröße für Innovationen, wobei die Verbesserung der Gesundheitsergebnisse im Verhältnis zu den Kosten für ihre Erzielung der Schlüsselmaßstab ist. Das Messkonzept wird durch die Komplexität und Ungenauigkeit bei der Messung von Ergebnissen und Kosten belastet.

Das Universum der Akteure in der Pharma- und Medizintechnik ist komplex und spiegelt die wissens- und kapitalintensive Natur von Innovationen sowie die Dynamik der Markt- und Regulierungskräfte wider.

Auf Branchenebene sind die wichtigsten Determinanten für Innovationen die Entwicklung von Wissenschaft und Technologie, gemessen am Wachstum des Wissensbestands und der Marktgröße, was darauf hindeutet, dass die wirtschaftliche Attraktivität ein wichtiger Antriebsfaktor ist. Determinanten auf Unternehmensebene lassen sich in den Bereichen Führung, Managementaspekte und Geschäftsprozesse ausmachen.

Der pharmazeutische Forschungs- und Entwicklungsprozess wirkt sich in zweierlei Hinsicht auf das Preismodell von Arzneimittelinnovationen aus. Erstens erfordern die hohen Kosten und Risiken, die mit der begrenzten Marktexklusivität aufgrund des Patentablaufs verbunden sind, eine ausreichende Umsatzgenerierung, wobei die Preise ein entscheidender Faktor sind. Zweitens: Da die Preise von den Vorteilen einer Arzneimittelinnovation im Vergleich zu bestehenden Therapien abhängen, muss der F&E-Prozess nicht nur die Daten liefern, die für die behördliche Zulassung benötigt werden, sondern auch für die nachgelagerten Bewertungen durch die Preisfestsetzungs- und Erstattungsbehörden.

# Referat 2 - Innovationsanreize und -hemmnisse in der Pharma- und Medizintechnik

**Ziele der Studie**

Nach Abschluss dieser Einheit werden Sie in der Lage sein, ...

... beurteilen und kritisch diskutieren, wie verschiedene Anreize und Fehlanreize die Innovation beeinflussen.

... asymmetrische Informationen und ihre Auswirkungen auf die Märkte verstehen.

... beschreiben den globalen Gesundheitsmarkt.

... definieren geistiges Eigentum und Rechte an geistigem Eigentum.

... das Grundkonzept der Kostenerstattung im Gesundheitswesen verstehen.

# 2. Anreize und Fehlanreize für Innovationen in der Pharmaindustrie und der Medizintechnik

## Fallstudie/Einführung

Unternehmen im Gesundheitswesen stehen unter ständigem Druck, neue Wachstumsquellen zu erschließen, um wettbewerbsfähig zu bleiben. Neben dem Verkauf von mehr Produkten kann die Innovation eine Schlüsselstrategie sein, um der Konkurrenz voraus zu sein. Wenn ein Unternehmen seine Produkte ständig erneuert und an die Wünsche des Marktes anpasst, hat es gute Chancen zu überleben. Noch vorteilhafter ist es, das erste Unternehmen auf einem neuen Markt zu sein.

Ein Freund von Ihnen hat eine Idee für ein revolutionäres, neuartiges Zahnreinigungsgerät, das alle Zahnbürsten der Welt ersetzen kann. Es liegt auf der Hand, dass jeder irgendwann von seinen alten, abgenutzten Bürsten auf dieses neue Gerät umsteigen wird. Es wird natürlich mehr kosten, aber es wird den Benutzer vor Karies, Zahnstein und Zahnfleischentzündungen schützen.

Sie und Ihr Freund müssen nun herausfinden, wie Sie auf dem hart umkämpften globalen Markt für Mundhygiene bestehen können. Sie haben bereits ein Start-up gegründet und bitten Ihren reichen Onkel, in Ihre Idee zu investieren. Er ist nicht überzeugt, weil er sein Geld mit dem Kauf und Verkauf von Häusern verdient hat. Er weiß alles über den privaten Immobilienmarkt und nichts über bioaktive Beschichtungen. Er ist nicht in der Lage zu verstehen, wie Ihr zukünftiges Produkt funktionieren wird, und hat Zweifel, ob es möglich sein wird, es in großem Maßstab zu produzieren. Also lehnt er ab.

Nach endlosen Gesprächen kommen Sie mit einem berühmten Biotech-Investor in Kontakt. Er macht Ihre Vision mit ein paar Insider-Argumenten aus der Zahnmedizin zunichte und überzeugt Sie, dass es unmöglich sein wird, das Produkt auf den Markt zu bringen. Dennoch schätzt er Ihre Patentanmeldung und macht Ihnen ein Angebot. Außerdem bietet er Ihnen eine Stelle in einem seiner Unternehmen an. Ist dies ein zufriedenstellendes Ergebnis?

## 2.1 Informationsasymmetrien

Die Entscheidungsfindung beruht auf der Analyse und Bewertung von Informationen. Wenn zwei Parteien über einen unterschiedlichen Informationsstand zu einem bestimmten Thema verfügen, entsteht eine Informationsasymmetrie. Transparenz ist ein Mittel zur Überwindung der Informationsasymmetrie.

Das Innovationssystem des Gesundheitswesens besteht aus vielen Beteiligten: Wissenschaftlern, Ingenieuren, Managern, Patentanwälten, Investoren, Ärzten, Patienten, Krankenhausmanagement, Krankenversicherungen, Behörden, Politikern und vielen anderen. In jeder Beziehung zwischen diesen Rollen kann eine Informationsasymmetrie auftreten. Wenn ein Arzt beispielsweise ein neues Medikament zur Behandlung der Krankheit seines Patienten verschreibt, hat der Patient in den meisten Fällen keine Informationen über die Wirkung des Medikaments oder über mögliche Nebenwirkungen.

Informationsasymmetrie verschafft der sachkundigen Partei Macht und wird in wirtschaftlichen Vertragsmodellen sowohl mit positiven als auch mit negativen Auswirkungen genutzt. Positive Auswirkungen sind z. B. geschäftliche Erkenntnisse: Sie erkennen einen medizinischen Bedarf und sind in der Lage, schneller als jeder andere Wettbewerber eine bessere Lösung zu finden, was zu wirtschaftlichem Erfolg führt. Negative Auswirkungen lassen sich zum Beispiel bei Diskussionen über das Für und Wider von Impfungen beobachten. Ein Mangel an Informationen darüber, wie Medikamente entwickelt und klinisch bewertet werden, bevor sie auf den Markt kommen, in Verbindung mit Argumenten gegen sie, ob bewiesen oder nicht, kann die Meinung der Öffentlichkeit spalten.

Modelle der Vertrags- und Spieltheorie werden verwendet, um mögliche negative Folgen zu überwinden, indem die "Mechanik" der Anreize und Risiken, die mit Entscheidungen verbunden sind, bewertet werden. In der Geschichte wurden Spiele und Geschichten verwendet, um den Menschen Lektionen über das Leben zu vermitteln. In den Wirtschaftswissenschaften werden Spiele und Geschichten als Theorien dargestellt, wobei die Prinzipal-Agenten- und Spieltheorien zur Beschreibung der Informationsasymmetrie verwendet werden.

### Spieltheorie und asymmetrische Informationen

Die Spieltheorie wird von Managern verwendet, um die strategischen Handlungen von Interessengruppen und Märkten zu analysieren, und bietet einen Rahmen für die Modellierung der Interaktion von Geschäftspartnern. Ein gängiger Rahmen ist "Spieler, Mehrwert, Regeln, Taktik und Umfang" (PARTS; Keat et al., 2014):

* Akteure: Wer sind die Spieler und was sind ihre Ziele? In einem Spiel treffen die Spieler strategische Entscheidungen. Die Spieler sind unabhängig und ihre Handlungen sind nicht vorhersehbar.
* Zusätzlicher Wert: Der Beitrag der verschiedenen Akteure zum Spiel ist ihr Mehrwert.
* Regeln: Die Regeln stellen eine Form des Wettbewerbs und der Zeitstruktur im Spiel dar, ebenso wie die Kosten- und Informationsstruktur zwischen den Spielern. Sind sie zwischen den Spielern ausgeglichen, oder haben einige einen Vorteil?
* Taktik: Dies sind die Optionen, die ein Spieler hat. Zusagen und Anreize können angeboten werden und beeinflussen die Dynamik des Spiels.
* Umfang: Dies sind die Grenzen des Spiels. Die Grenzen können erweitert oder eingeschränkt werden.

Die Spiele lassen sich grob in die folgenden Kategorien einteilen:

* kooperative Spiele, bei denen die Spieler Verträge aushandeln können (Bargaining)
* nicht-kooperativ
* Nullsummenspiel, bei dem die Summe der Auszahlungen für jede Strategie konstant ist
* Spiel mit variabler Summe, bei dem die Summe der Auszahlungen für jeden Satz von Strategien variiert.

Die Spieler können ihre Entscheidungen nach einer Strategie treffen und Taktiken anwenden. Ein berühmtes Beispiel ist das "Gefangenendilemma". Zwei Kriminelle, Mr. White und Mr. Gray, haben die Mona Lisa gestohlen und wurden inhaftiert. Die Polizei hat jedoch keine ausreichenden Beweise, um ihre Schuld zu beweisen, und das Gemälde ist immer noch verschwunden. Mr. White und Mr. Gray werden von der Polizei getrennt und verhört. Beide haben die gleichen strategischen Möglichkeiten: gestehen oder nicht gestehen. Wenn beide die Aussage verweigern, sind sie nach einem Jahr im Gefängnis wieder im Geschäft und können das Gemälde behalten. Manchmal ist es schwierig, seinem Komplizen zu vertrauen, vor allem, wenn die Polizei demjenigen, der gesteht, Bewährung und keine Haftstrafe für die Mona Lisa anbietet. Wenn jedoch beide gestehen, erhalten beide 10 Jahre Gefängnis und dürfen die Mona Lisa nicht behalten.

Das Gefangenendilemma-Spiel als Auszahlungsmatrix

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Freiheitsstrafe (Jahre) | | Gray's Entscheidungen | |
| Nicht gestehen | Bekennen Sie |
| White's Auswahlmöglichkeiten | Bekenne dich nicht | 1  1 | 15  0 |
| bekennen | 0  15 | 10  10 |

Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf Keat et al. (2014).

Einmal besser

Sie bezieht sich auf die 0 in der Tabelle. 0 ist einmal besser als 1. 1 Jahr Gefängnis ist das Ergebnis, wenn beide Täter nicht gestehen, z.B. wie vorher vereinbart. Die Polizei versucht jedoch, eine Partei zu einem Geständnis zu bewegen, indem sie eine niedrigere Strafe anbietet, hier 0 Gefängnisstrafe.

Wie Sie sehen können, ist die Auszahlung in diesem Spiel variabel. Die Wahrscheinlichkeit der verschiedenen Spielszenarien hängt von der persönlichen Strategie jedes Spielers ab und davon, ob sie vorher einen Vertrag ausgehandelt haben. Die Matrix zeigt, dass das Geständnis für beide Parteien die dominante Strategie ist und daher als Standardverhörtechnik eingesetzt wird. "Dominant" bedeutet in diesem Fall, dass die gewählte Strategie nie schlechter und mindestens **einmal besser** als die anderen Strategien ist.

Der Begriff "Verhandlung" bezeichnet die Verhandlungen zwischen den Akteuren über die Bedingungen einer Vereinbarung. In diesem Fall können sich Mr. Gray und Mr. White vorher einigen: "Wenn wir erwischt werden, werden wir niemals gestehen, egal welche Angebote wir bekommen." In der Spieltheorie werden asymmetrische Informationen zwischen den Spielern am bekanntesten durch das Zitronenmodell und die Prinzipal-Agenten-Theorie erklärt.

### Das Zitronenmodell

Das Zitronenmodell wird verwendet, um die Auswirkungen der adversen Selektion zu beschreiben, und wurde von George Akerlof, einem Wirtschaftsnobelpreisträger, eingeführt. Adverse Selektion tritt auf, wenn ein Angebot negative Informationen enthält. Stellen Sie sich einen Markt mit Verkäufern und Käufern und einem bestimmten Produkt vor. Es könnte sich um ein Haus, Meeresfrüchte, ein Auto oder etwas anderes handeln. Auf dem Markt gibt es sowohl neue, "frische" (gute) als auch alte, gebrauchte (schlechte) Produkte. Die guten Produkte werden als Kirschen und die schlechten als Zitronen klassifiziert (Keat et al., 2014).

Als Käufer gehen Sie das Risiko ein, eine "Zitrone" zu kaufen, was bedeutet, dass Sie mehr als den tatsächlichen Wert bezahlen. Sie kaufen zum Beispiel ein schönes Haus mit einem neuen Dach und bemerken erst beim Einzug, dass die Dachkonstruktion darunter morsch ist. Höchstwahrscheinlich ist Ihre Kaufentscheidung in der Regel zugunsten von Neuwaren voreingenommen, da es keine asymmetrischen Informationen über die Qualität gibt. Aufgrund dieses Effekts werden gebrauchte Produkte, selbst wenn sie keine Abnutzungserscheinungen aufweisen, zu einem viel niedrigeren Preis verkauft. Lösungen, um dies als Käufer zu überwinden, bestehen darin, die Qualität vor dem Kauf zu prüfen oder eine Versicherung gegen das Risiko abzuschließen. Als Verkäufer könnten Sie eine Garantie auf gebrauchte Waren anbieten (Keat et al., 2014).

**Signal**

Ein Signal wird als Maßnahme oder Mittel verwendet, um eine asymmetrische Informationssituation anzuzeigen oder aktiv zu manipulieren.

Vielleicht sind Ihnen aber auch schon Situationen in Verhandlungen oder Gesprächen aufgefallen, in denen eine Person entweder aktiv oder unbewusst versucht, Sie zu überzeugen. Dies ist ein Zeichen für eine Informationsasymmetrie. Die andere Person signalisiert damit, dass sie versucht, diese Asymmetrie zu überwinden, indem sie Ihren Informationsstand manipuliert. Es liegt an Ihnen, den Grad der Validität zu beurteilen. (Keat et al., 2014).

### Die Prinzipal-Agenten-Theorie

Die Prinzipal-Agent-Theorie beschreibt Situationen, in denen eine Person eine andere anweist, etwas zu tun. Dies ist zum Beispiel in der Geschäftsbeziehung zwischen einem Eigentümer und einem Manager zu sehen, wobei der Manager (als Ausführender) der "Agent" und der Eigentümer (als Auftraggeber) der "Prinzipal" ist.

Probleme können in Situationen auftreten, in denen der Prinzipal nicht in der Lage ist, die Handlungen des Agenten zu überwachen, der damit beauftragt ist, Entscheidungen im Namen des Prinzipals zu treffen. Genauer gesagt, wenn Eigentum und Kontrolle vollständig voneinander getrennt sind, kann es zu asymmetrischen Informationen kommen. Ein Problem entsteht, wenn der Manager Ziele verfolgen kann, die mit denen des Eigentümers unvereinbar sind. Manchmal streben Manager eine kurzfristige Maximierung von Wachstum, Umsatz oder Vergütung an, anstatt die langfristigen Ziele eines stabilen Wachstums oder einer Innovationsführerschaft zu verfolgen (Keat et al., 2014).

Ein Moral-Hazard-Problem tritt auf, wenn die Interessen der Vertragspartner nicht übereinstimmen und falsche Anreize bestehen. Dies begünstigt das Verhalten des besser informierten Partners, der Informationen und Handlungen verbirgt, um eine sich selbst bereichernde Strategie zu verfolgen. Im Gegenzug werden die Auszahlungen (Payoffs) des weniger gut informierten Partners negativ beeinflusst. Die weniger informierte Partei wird nur unvollständige Informationen archivieren, die zu wenig sind, um das Verhalten des Transaktionspartners zu bewerten. Das klassische Beispiel ist der Anreiz eines gegen Feuer versicherten Hausbesitzers, weniger Sorgfalt bei der Schadensvermeidung oder -begrenzung walten zu lassen als ein Hausbesitzer ohne Versicherung.

Das Risiko, dass die Versicherung für einen unvorsichtigen Kunden aufkommen muss, lässt sich durch vertraglich festgelegte Verpflichtungen oder eine Selbstbeteiligungsklausel verringern. Im Allgemeinen führen alle Instrumente zur Vermeidung von Moral Hazard zu einer Angleichung der Interessen der Vertragspartner, wie z. B. Gewinn- oder Kapitalbeteiligung. Im Gegenzug führen diese Maßnahmen zu einer leistungsbezogenen Entschädigung für den besser informierten Akteur. Gegen die gemeinsamen Interessen zu handeln, wird unattraktiv. Die Beseitigung von Informationsasymmetrien (z. B. durch Überwachung) ist jedoch in der Regel ineffizient, da die notwendigen Kosten für die Informationsbeschaffung des weniger gut informierten Partners teurer sind als die Implementierung eines Anreizsystems (Keat et al., 2014).

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Bitte nennen Sie drei Spielkategorien.

*kooperativ, nicht-kooperativ, Nullsumme und variable Summe*

1. Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) an.

* Informationsasymmetrie kann durch Information überwunden werden.
* *Die Informationsasymmetrie kann durch Transparenz überwunden werden.*
* *Die Informationsasymmetrie kann durch Signalisierung überwunden werden.*

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Moral Hazard bezeichnet das *Problem*, das *falsche Anreize* aufgrund asymmetrischer Informationen in einem Unternehmen verursachen.

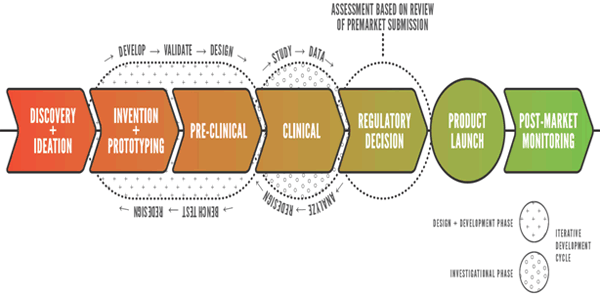
## 2.2 Hindernisse für den Eintritt in neue Märkte

Die Innovation in der Medizinprodukteindustrie unterscheidet sich stark von der in der pharmazeutischen Industrie. Große Unterschiede bestehen darin, wer Forschung und Entwicklung (F&E) betreibt, welche Art von F&E betrieben wird und welche Vorschriften und Gesetze sich darauf auswirken (dies wird im letzten Abschnitt dieser Einheit ausführlicher behandelt). Medizinprodukte sind ein wesentlicher Bestandteil der Gesundheitsversorgung, und Innovationen in diesem Sektor tragen wesentlich zur Verbesserung der Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit bei. Jeder internationale Markt bietet einzigartige Chancen und Herausforderungen für Hersteller von Medizinprodukten. Zu den Chancen gehören die Marktgröße und die mögliche Kostenerstattung durch die Krankenkassen. Der Zugang zu diesen Märkten kann jedoch in den folgenden Bereichen eine Herausforderung darstellen:

* Vorschriften und Gesetze der lokalen Behörden
* Marktmacht der Wettbewerber
* Produktakzeptanz bei Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten
* Erstattung

Ein tiefgreifendes Verständnis dieser verschiedenen Märkte ist daher in jeder Phase des Innovationsprozesses unerlässlich, um mögliche Markteintrittsbarrieren so früh wie möglich zu erkennen. Der Weg zu einer erfolgreichen Produkteinführung ist ein iterativer Prozess, der die Interaktion mit vielen Beteiligten erfordert. Neben den F&E-Mitarbeitern gehören dazu auch Patienten, Angehörige der Gesundheitsberufe, Gesundheitsökonomen, Regierungsbeamte, Manager, Versicherer und Wirtschaftsprüfer. Sie sind sehr wichtig, um die Nachfrage nach neuen Technologien und Dienstleistungen zu ermitteln. Die Prozesse, Maßnahmen und Ergebnisse werden dokumentiert und regelmäßig von Beamten überprüft, da kleine Unstimmigkeiten zu Beginn des Prozesses am Ende große Auswirkungen haben. Obwohl der Prozess sequenziell zu sein scheint, können sich verschiedene Phasen überschneiden und je nach den Schlussfolgerungen aus den Testergebnissen wiederholt werden.

Entwicklungspfad für medizinische Geräte



Quelle: U.S. Food and Drug Administration (2011). Öffentlicher Bereich.

### Der globale Markt für medizinische Geräte

Der weltweite Bruttomarkt für Medizintechnik hat ein Volumen von 457 Milliarden USD. Die etablierten Regionen dieser Industrie sind hauptsächlich die Vereinigten Staaten und Westeuropa. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Asien, insbesondere China und Indien, in den kommenden Jahren eine bedeutendere Rolle spielen wird. Das geschätzte jährliche Wachstum beträgt etwa 5,5 Prozent (Statista, 2021).

Weltweiter Medizintechnik-Marktanteil

Chart, bar chart

Description automatically generated

Quelle: Statista Research Department (2014).

Der Markt wird von großen, etablierten globalen Unternehmen beherrscht, die ihre eigenen Vertriebsnetze aufgebaut haben. Kleine und mittlere Unternehmen (KMU) beauftragen in der Regel in den jeweiligen Ländern ansässige Dienstleistungsagenturen mit dem Vertrieb und dem Service. Verwaltete Kernmarktgebiete sind der asiatisch-pazifische Raum, Europa, die Vereinigten Staaten, Indien, China und andere wie Japan, Südkorea und Südamerika. Produktmanager organisieren in der Regel den Informationsfluss zwischen Aktionären und F&E.

Führende Medizintechnik-Unternehmen weltweit

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Rang | Unternehmen | Umsatz 2021 in Mrd. USD |
| 1 | Medtronic Inc., USA | 31,69 |
| 2 | Abbott | 30,01 |
| 3 | Johnson & Johnson | 27,06 |
| 4 | Siemens Healthineers | 20,95 |
| 5 | BD | 20,25 |
| 6 | GE Gesundheitswesen | 17,72 |
| 7 | Stryker | 17,1 |
| 8 | Cardinal Gesundheit | 16,68 |
| 9 | Philips | 16,67 |
| 10 | Baxter | 12,75 |

Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf Statista Research Department (2022) (Statista 2021)

Eine Interessengruppe innerhalb eines Unternehmens für medizinische Geräte sind die Verantwortlichen für Regulierungsfragen, die die Konformität des Produkts für die verschiedenen Zielmärkte gemäß den regionalen Vorschriften sicherstellen. Die Nichtbeachtung verbindlicher Anforderungen regionaler Regulierungsbehörden kann dazu führen, dass das Produkt für einen bestimmten Markt nicht konform ist. Der Marktzugang wird dann ohne eine Umgestaltung nicht gewährt. Die Konformitätserklärung ist im Allgemeinen eine sehr kostenintensive Aufgabe, was bedeutet, dass kleine Unternehmen einem höheren Risiko des finanziellen Scheiterns ausgesetzt sind als große Unternehmen. Radikale und bahnbrechende Innovationen werden jedoch eher von Start-ups und KMU als von großen Unternehmen angeboten.

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte drei wichtige Marktzugangsbarrieren.

*Vorschriften und Gesetze der lokalen Behörden, Marktmacht der Wettbewerber, Produktakzeptanz bei Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten, Kostenerstattung*

1. Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) an.

* *Produktmanager organisieren den Informationsfluss zwischen den Beteiligten*.
* Projektmanager organisieren den Informationsfluss zwischen den Beteiligten.
* Für den Marktzugang sind die Regulierungsbeauftragten zuständig.

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Die Nichtbeachtung der verbindlichen Anforderungen regionaler Regulierungsbehörden kann dazu führen, dass das Produkt für einen bestimmten Markt nicht konform ist und der Marktzugang ohne eine Umgestaltung nicht gewährt wird.

## 2.3 Das Patentsystem und Innovationen

In diesem Abschnitt wird die wichtige Rolle der Rechte am geistigen Eigentum (IPR) im Rahmen des strategischen Managements und des Managements von F&E vorgestellt. Ziel des Systems des geistigen Eigentums (IP) ist der Schutz der Arbeit von Erfindern und ihrer Erfindungen, Designmarken und künstlerischen Werke. Es verschafft ihnen das Eigentum an ihrer Arbeit und das Recht, Konkurrenten die Herstellung oder den Verkauf von Produkten zu untersagen, die diese Rechte verletzen. Ohne geistiges Eigentum wären viele innovative Produkte nicht rentabel, da jeder, der in der Lage ist, das Produkt herzustellen, dies tun und es verkaufen könnte. (Europäisches Patentamt [EPA], 2016).

Das IP-System

Ein Bild, das Diagramm enthält.

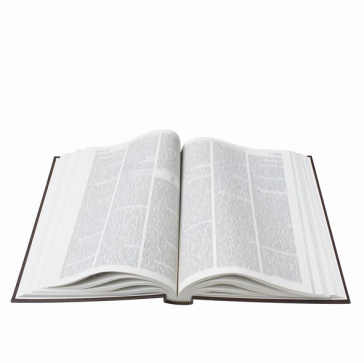
Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Jan Rüterbories (2023).

Wenn neue Produkte auf den Markt kommen und erfolgreich werden, ist es sehr wahrscheinlich, dass die Wettbewerber mit ähnlichen oder identischen Produkten nachziehen werden. Der Erfinder des Originalprodukts hat wahrscheinlich viel in Forschung und Entwicklung, den Aufbau der Lieferkette für die Produktion, die Organisation von Marketingaktivitäten und die Einrichtung eines Vertriebsnetzes investiert. Die Nachahmer profitieren von diesen Anstrengungen: Sie brauchen weniger Marketing, da das Produkt bereits bekannt ist. Sie geben wahrscheinlich weniger für FuE und Produktion aus und können daher eine bessere Rendite erzielen, selbst wenn sie das Produkt zu einem niedrigeren Preis verkaufen. Daher stehen Innovatoren unter starkem Druck und können aus dem Geschäft gedrängt werden, während Wettbewerber ihre Kreativität ausnutzen. Das System des geistigen Eigentums bietet Innovatoren Schutz für ihre Erfindungen, indem es ihnen das Eigentum an ihrer Arbeit sichert und ihnen das Recht einräumt, Konkurrenten von der Herstellung, der Einfuhr oder dem Verkauf von Waren, die gegen die Vorschriften verstoßen, auszuschließen. Das IP-System unterscheidet zwischen verschiedenen Arten des geistigen Eigentums.

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte BeschreibungEin Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte BeschreibungVerschiedene Arten von geistigem Eigentum





Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf EPA (2016).

**Patente** werden für technische Erfindungen erteilt. Die Patentanmeldungen werden vom zuständigen Patentamt, z. B. dem EPA oder dem United States Patent and Trademark Office (USPTO), geprüft. Die Patentbeamten stellen fest, ob die Erfindung die zwingenden Voraussetzungen für die Erteilung eines Patents erfüllt. Patente haben in der Regel eine Laufzeit von maximal 20 Jahren ab dem Anmeldetag. Gebrauchsmuster schützen geistiges Eigentum auf eine einfachere Weise als ein Patent. Sie gelten für einen kürzeren Zeitraum und können viel schneller eingetragen und veröffentlicht werden.

**Patent**

Ein Patent ist das Recht, andere für einen begrenzten Zeitraum an der Herstellung, der Nutzung oder dem Verkauf einer Erfindung im Land der Erteilung zu hindern.

Ein Urheberrecht erfordert keine Registrierung, da es automatisch besteht, wenn ein Werk geschaffen wird. Es schützt jede Art von originellem kreativen Ausdruck, einschließlich Literatur, Kunst, Theater, Musik, Fotografien, Aufnahmen und Sendungen. Marken sind unverwechselbare Kennzeichnungen, die auf die Herkunft eines Produkts oder einer Dienstleistung hinweisen. Dabei handelt es sich beispielsweise um Namen, Logos und Farben, die der Eigentümer auf seinen Produkten oder Dienstleistungen anbringt, um sie von den Produkten und Dienstleistungen der Konkurrenz zu unterscheiden.

Eingetragene Geschmacksmuster schützen das äußere Erscheinungsbild eines Erzeugnisses. Sie bieten keinen Schutz für die technischen Aspekte. Damit ein Geschmacksmuster amtlich eingetragen werden kann, muss es originell sein und einen individuellen, unverwechselbaren Charakter haben. Die künstlerischen Aspekte eines Geschmacksmusters können auch durch das Urheberrecht geschützt werden.

Auch nicht eingetragene Geschmacksmuster genießen Schutz. Ein nicht eingetragenes Geschmacksmuster ist ein kostenloses, automatisches Recht, das Sie erhalten, wenn Sie ein Geschmacksmuster der Öffentlichkeit vorstellen. Es gibt Ihnen das Recht, jeden daran zu hindern, Ihr Geschmacksmuster zu kopieren. Der Schutz eines nicht eingetragenen Geschmacksmusters ist in der Regel von begrenzterer Dauer als der eines eingetragenen Geschmacksmusters. Geschäftsgeheimnisse sind alle Informationen, die der Öffentlichkeit nicht bekannt sind. Wenn Maßnahmen zur Geheimhaltung der Informationen getroffen werden, kann jeder, der sie stiehlt, verklagt werden.

Die verschiedenen Rechtsansprüche sind in der Regel in einem einzigen Produkt zusammengefasst. Vielleicht haben Sie die Symbole  oder  hinter Produktnamen bemerkt, die auf einen Markenschutz hinweisen. Produkthandbücher, Schulungsunterlagen oder die Software eines Produkts sind häufig urheberrechtlich geschützt (). Die technischen Aspekte eines Produkts werden durch ein Patent geschützt. Die Anzahl der neuen Patente, die ein Unternehmen pro Jahr anmeldet, kann als Indikator dafür dienen, wie innovativ ein Unternehmen ist. Sie ist auch ein Maß für den Wert des Unternehmens. Für Neugründungen sind Patente in der Regel der einzige Vermögenswert, den das Unternehmen hat, und der Wert des Unternehmens sinkt mit jedem Jahr des verbleibenden Patentschutzes.

Die Gesundheitsbranche ist ständig auf der Suche nach Innovationen. Aus den vom EPA erhobenen Statistiken geht hervor, dass die Medizintechnik nach der digitalen Kommunikation der Bereich mit den zweitmeisten Patentanmeldungen ist. Pharmazeutika liegen auf Platz sieben.

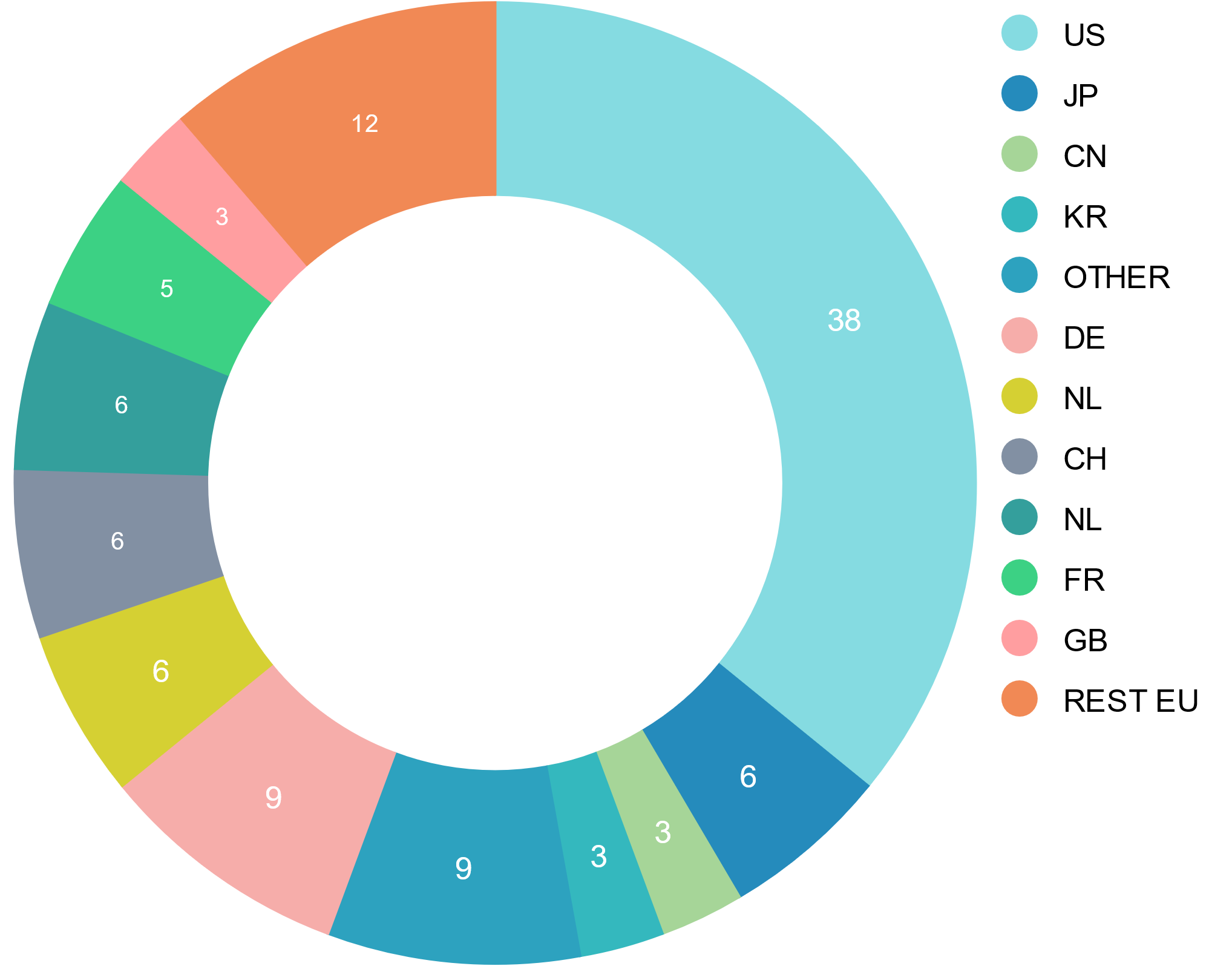
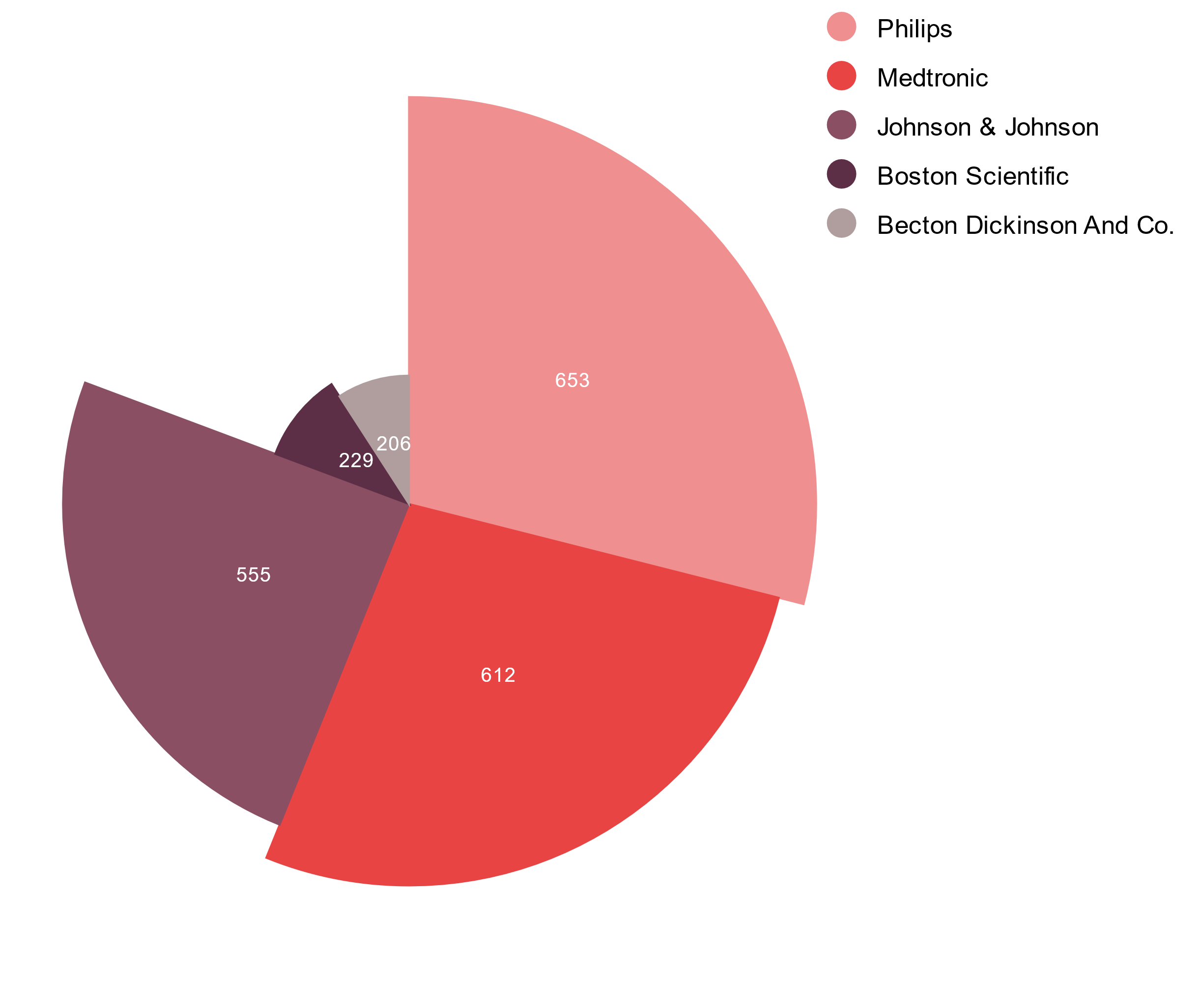
Anzahl der EPA-Patentanmeldungen nach Gebieten

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Satellite dish with solid fill | Digitale Kommunikation | 15400  +9.4% | Play with solid fill |
| 2 | Heart with pulse with solid fill | Medizintechnik | 15321  +0.8% | Play with solid fill |
| 3 | Processor with solid fill | Computertechnik | 14671  +9.7% | Play with solid fill |
| 4 | Robot with solid fill | Elektrische Maschinen und Energie | 12054  +5.7% | Play with solid fill |
| 5 | Dump truck with solid fill | Transport | 9399  +4.5% | Play with solid fill |
| 6 | Speedometer Middle with solid fill | Messung | 9167  +6.5% | Play with solid fill |
| 7 | Medicine with solid fill | Pharmazeutika | 9026  +6.9% | Play with solid fill |
| 8 | Plant with solid fill | Biotechnologie | 7611  +6.6% | Play with solid fill |
| 9 | Excavator with solid fill | Andere Spezialmaschinen | 6450  +3.8% | Play with solid fill |
| 10 | Test tubes with solid fill | Organische Chemie | 5923  -1.8% | Play with solid fill |

Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf dem Europäischen Patentamt (2022).

Im Jahr 2021 wurden die meisten Patente für Medizinprodukte von großen globalen Unternehmen wie Philips und Medtronic angemeldet. Nach Ländern betrachtet, meldeten die USA mit 38 Prozent die meisten Patente an, gefolgt von Deutschland mit 9 Prozent (EPA, 2022).

Patente für Medizinprodukte nach Anmelder und Land



Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf dem Europäischen Patentamt (2022).

Ein Patent kann als ein Vertrag zwischen einem Erfinder und der Gesellschaft betrachtet werden. Der Erfinder bietet eine Erfindung an, die zu einem Produkt zum Nutzen aller führt, und im Gegenzug erhält der Erfinder von der Gesellschaft Schutz in Form eines Patents. Der gesetzliche Schutz erlaubt es dem Erfinder, anderen die kommerzielle Nutzung der Erfindung zu untersagen. Ein Patent gibt nicht das alleinige Recht, eine Erfindung zu nutzen. Da Rechtsstreitigkeiten jedoch sehr kostenintensiv sind und sich manchmal über viele Jahre hinziehen, laufen kleine Unternehmen Gefahr, zahlungsunfähig zu werden, wenn sie ein größeres Unternehmen verklagen müssen, das ihr Patent missachtet hat.

Die Anforderungen an eine Patentanmeldung sind von Land zu Land unterschiedlich. Dem EPA zufolge werden "Patente für alle Erfindungen auf allen Gebieten der Technik erteilt" ( Europäisches Patentamt, 2020, Artikel 52.1). Insbesondere können technische Erfindungen und Verfahren, chemische Stoffe und Verfahren sowie Mikroorganismen durch ein Patent geschützt werden. Eine grundlegende Voraussetzung ist jedoch, dass eine patentierbare Erfindung neu sein muss, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht und gewerblich anwendbar ist. "Neu" bedeutet hier, dass die Erfindung vor dem Zeitpunkt der Patentanmeldung noch nicht öffentlich bekannt gemacht wurde. Dies ist oft der kritische Punkt in der Forschung oder Forschungsübersetzung, da Forscher dazu neigen, ihre Arbeit zuerst zu veröffentlichen und erst dann an die Vermarktung zu denken. Die "erfinderische Tätigkeit" bedeutet, dass die Erfindung zum Zeitpunkt der Patentanmeldung für einen Fachmann auf dem jeweiligen technischen Gebiet nicht naheliegend ist. Dies ist recht schwierig zu beurteilen.

**Übersetzung der Forschung**

Bezieht sich auf den Prozess der Kommerzialisierung von Forschungsergebnissen in Form von Patenten, Lizenzen oder Spin-offs.

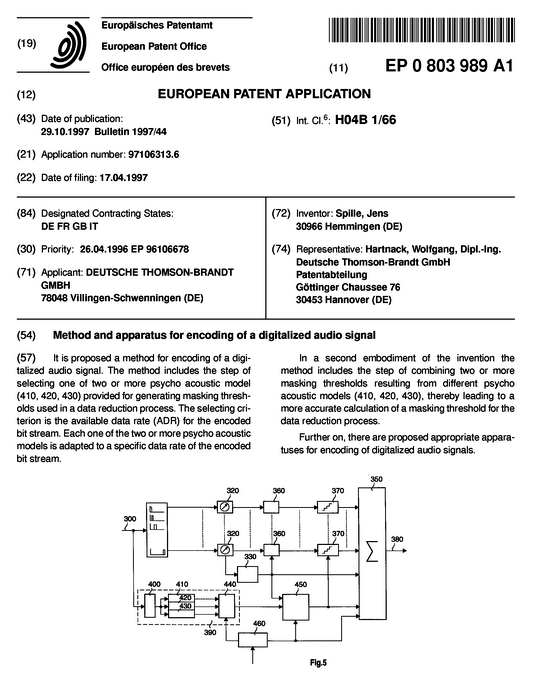
Das Europäische Patentübereinkommen (EPÜ) definiert eine patentierbare Erfindung und ihre Ausschlüsse wie folgt (Europäisches Patentamt, 2020, Artikel 52-53):

* "Erfindungen, deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen würde (z. B. Verfahren zum Klonen von Menschen oder die Verwendung menschlicher Embryonen zu gewerblichen oder industriellen Zwecken)".
* "Pflanzen- oder Tierarten oder im Wesentlichen biologische Verfahren zur Erzeugung von Pflanzen oder Tieren (obwohl 'mikrobiologische Verfahren und deren Produkte' patentierbar sind)".
* "Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und diagnostische Verfahren, die am menschlichen oder tierischen Körper angewandt werden (wobei Erzeugnisse, insbesondere Stoffe oder Zusammensetzungen zur Verwendung bei solchen Verfahren, z. B. Arzneimittel oder chirurgische Instrumente, nicht ausgeschlossen sind)"

Software ist "nicht-technisch" und nicht patentierbar, aber sie ist urheberrechtlich geschützt wie jeder selbst verfasste Text. Sie wird in der Regel geheim gehalten, da eine Verletzung fast unmöglich zu beweisen ist. Algorithmen als "technische Datenverarbeitung" sind jedoch patentierbar, wie z. B. der berühmte MP3-Audiokompressionsalgorithmus, der in den 90er Jahren weitgehend von der Fraunhofer-Gesellschaft entwickelt wurde (Spille, 1996).

Das berühmte MP3-Audiokompressionspatent

Quelle: Spille (1996). Öffentlicher Bereich.



Eine wichtige Aufgabe jeder Innovation ist eine Patentrecherche zur Bestimmung der Neuheit und Betriebsfreiheit (FTO). Mit einer umfassenden FTO-Analyse ist ein Unternehmen in der Lage, mögliche Patentverletzungen vor dem Marktzugang nachzuweisen und zu überwachen. Es gibt öffentliche Datenbanken, in denen Erfinder nach ähnlichen Patenten suchen können (z. B. das Espacenet des EPA).

Das Deckblatt eines Patents (wie in der obigen Grafik zu sehen) enthält alle relevanten Angaben in nummerierten Feldern. So steht beispielsweise die Nummer 72 für den Namen des Erfinders, die Nummer 22 für den Anmeldetag, die Nummer 11 für die Patentnummer, wobei "EP" für "Europäisches Patent" steht (andere Codes sind "US" für die Vereinigten Staaten, "CN" für China und "WPO" für Weltpatent), und die Nummer 51 steht für die Kooperative Patentklassifikation (CPC), früher bekannt als Internationale Patentklassifikation (IPC). In diesem Fall steht "H" für Elektrizität, 04 für elektrische Kommunikationstechnik, B für Übertragung und 1/66 für weitere Einzelheiten zum Übertragungssystem, genauer gesagt für die "Verringerung der Bandbreite von Signalen zur Verbesserung der Übertragung". (Weltorganisation für geistiges Eigentum [WIPO]a, 2022, H, 04, B, 1/66 Abschnitte).

Diese Art der Klassifizierung ermöglicht die gezielte Suche nach ähnlichen Patenten ohne Verwendung von Schlüsselwörtern. Eine Patentrecherche allein auf der Grundlage von Schlüsselwörtern kann irreführend sein, da Umschreibungen eine gängige Technik sind, um Patente zu "verstecken". Die folgenden Seiten eines Patents enthalten eine allgemeine Beschreibung, Zeichnungen der Erfindung und die Patentansprüche. Die Ansprüche bestimmen den Schutzumfang und enthalten die Merkmale der Erfindung, die die Erteilung eines Patents rechtfertigen. Die Ansprüche müssen klar und prägnant sein und durch die Beschreibung gestützt werden.

Es gibt verschiedene Verfahren und Strategien für Patentanmeldungen. Entweder beginnt man mit dem Schutz auf nationaler Ebene und dehnt ihn auf verschiedene Regionen aus, oder man reicht separate Anmeldungen gleichzeitig in allen Regionen ein, die von Interesse sind. Ein gängiger Ansatz für den frühzeitigen Schutz von Innovationen ist die Anmeldung nach dem Patent Corporation Treaty (PTC). Der PTC ist ein internationaler Vertrag, der Patente in mehreren Ländern erteilt und ein eigenes Verfahren vorsieht. Erfinder können mit einer einzigen Anmeldung in ihrem Land gleichzeitig in mehreren Ländern Schutz erlangen. Im Gegenzug können sie in 153 Vertragsstaaten Schutz erhalten. Ein großer Vorteil des PCT ist, dass der Anmeldetag als zeitlicher Platzhalter für spätere zusätzliche Schutzrechte in einem oder mehreren weiteren Ländern dient. Die Schutzdauer beginnt mit dem Anmeldetag.

Um den Anmeldetag zu erhalten, müssen nur minimale formale Erfordernisse erfüllt werden (festgelegt in Artikel 11[1] des Vertrags über die Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens; Weltorganisation für geistiges Eigentum, 2001) mit mindestens einem vorläufigen Anspruch. Die Verfeinerung und Vervollständigung kann innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten nach dem Anmeldetag erfolgen. Außerdem ist das Verfahren kosteneffizient, da es nur eine geringe Anmeldegebühr im Voraus erfordert (siehe die PCT-Gebührentabelle für Einzelheiten; WIPO, 2022b). Aus diesen Gründen ist es die erste Wahl für Gründer und KMU, die von einem sofortigen Schutz profitieren können, der ihnen einen Vorteil bei der Schaffung von Unternehmenswert durch geistige Eigentumsrechte und bei der Suche nach Finanzierungsmöglichkeiten verschafft.

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Was ist geistiges Eigentum?

*Geistiges Eigentum (IP) bezieht sich auf geistige Schöpfungen wie Erfindungen, literarische und künstlerische Werke, Geschmacksmuster sowie im Handel verwendete Symbole, Namen und Bilder.*

1. Nennen Sie die Arten des IP-Schutzes.

*Patente, Gebrauchsmuster, Urheberrecht, Marken, Geschmacksmuster, Geschäftsgeheimnisse*

1. Wer ist an einer Patentanmeldung beteiligt?

*Der Erfinder und der Anmelder.*

## 2.4 Auswirkung der staatlichen Politik und der Preisregulierung auf die Innovation

Die Preisgestaltung bei Medizinprodukten und pharmazeutischen Erzeugnissen ist äußerst komplex. Der Grad der Transparenz ist im Vergleich zu anderen Branchen viel geringer. Sofern es sich nicht um ein Verbrauchsmaterial handelt, wie z. B. chirurgische Instrumente, gibt es weder eine Preisliste noch eine Plattform für Direktbestellungen.

Leistungserbringer im Gesundheitswesen erzielen Einnahmen, indem sie für die Durchführung von Diagnose- und Therapieverfahren eine Erstattung von den Krankenkassen erhalten. Diese Verfahren werden nach Krankheiten gruppiert. Die meisten Länder wenden zwei verschiedene Vergütungssysteme an, wobei zwischen ambulanter und stationärer Versorgung unterschieden wird. In vielen europäischen Ländern wird für Krankenhäuser das System der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) angewandt. Eine DRG definiert eine Gruppe von Patienten mit ähnlichen klinischen Merkmalen, deren Behandlung mit einem vergleichbaren Ressourcenaufwand verbunden ist. DRG-Systeme sind also medizinisch-ökonomische Patientenklassifikationssysteme, die Patienten meist genau einer Fallgruppe zuordnen. Durch die Anwendung dieses Gruppierungssystems werden Tausende von einzelnen Gesundheitsleistungen zu einer überschaubaren Anzahl von Fallgruppen zusammengefasst.

Alle europäischen Länder und auch andere Regionen der Welt verwenden jedoch ihre eigenen DRG-Systeme. Dabei handelt es sich um "geschlossene Systeme", da die Kostenrechnungsdaten zur Aktualisierung des Systems verwendet werden, um eine Über- oder Unterbezahlung der Krankenhäuser zu verhindern. Selbst geringe Unterschiede in der Leistung für bestimmte Gruppen können einen Anreiz darstellen, das kosteneffizienteste Verfahren und nicht das medizinisch wirksamste anzubieten. Die Höhe der Erstattung für eine bestimmte Gruppe basiert auf den individuellen Patientendaten (Alter, Aufnahmegewicht, Aufenthaltsdauer, Geschlecht usw.), Hauptdiagnose, Nebendiagnose und angewandten Verfahren.

Letztere werden mit verschiedenen Systemen kodiert, in der Patientenakte aufgeführt und nach dem Krankenhausaufenthalt in den entsprechenden Geldbetrag umgerechnet. Die Diagnose wird über die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) kodiert und über die Major Diagnostic Category (MDC) gruppiert. Das angewandte Interventionsverfahren wird über ein Verfahrensklassifizierungssystem wie die International Classification of Procedures in Medicine (ICPM) kodiert. Die MDC- und ICPM-Kodes werden auf einen DRG-Code abgebildet. Dieser DRG-Code wird dann auf einen Basisbetrag bezogen, der z. B. vom Schweregrad und der Region sowie von anderen Faktoren abhängt (siehe unten).

Beispiel für DRG-Gruppierung

DRG

Gruppierung

Alter

60y

Geschlecht

männlich

Hauptdiagnose

Herzstillstand ICD I21.4

Sekundärdiagnose

Diabetes melitus ICD E11.91

Bluthochdruck ICD I 10.00

Verfahren

Ballon-Dilatation

ICPM 8-837.00

Gruppencode

DRG F52B 1.3

Basisbetrag

3.300€

Gewichtsfaktor

Erstattung

4290€

Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf Reimbursement Institute (2022).

Dies ist eine sehr vereinfachte Sichtweise: In Wirklichkeit hat fast jedes Land sein eigenes System, das unterschiedliche Erstattungsbeträge für die Behandlung ein und derselben Krankheit berechnet. Allgemeine Kritik von Seiten des Pflegepersonals und der Leistungserbringer entsteht durch die Erstattung von Festbeträgen, die auf durchschnittlichen Diagnosen und Behandlungsverfahren basieren. Infrastruktur und Personal sind konstante Kostenstellen, unabhängig von der aktuellen Patientenzahl, und das Ergebnis ist, dass viele Krankenhäuser am Ende nicht über ausreichende Mittel verfügen.

Die Preisgestaltung von Medizinprodukten und Arzneimitteln wird somit indirekt über die regionalen DRG-Systeme geregelt. Die Herausforderung für neue, "erstmalige" Innovationen besteht darin, als Standardverfahren im DRG-System gleichwertig anwendbar zu sein und damit den Leistungserbringern eine Vergütung für die Anwendung zu ermöglichen. Wenn dies nicht möglich ist, muss ein neues Verfahren geschaffen werden. Dies erfordert eine spezielle klinische Bewertung, um den sozioökonomischen Nutzen zu beurteilen. Dieses Verfahren wird die Marktakzeptanz um mehrere Jahre verzögern und die Ausgaben für Forschung und Entwicklung (F&E) erhöhen.

Wie in diesem Referat bereits angedeutet, kann die öffentliche Politik Markthindernisse schaffen und die gesamten F&E-Ausgaben stark beeinflussen. Es ist daher eine strategische Entscheidung, dasselbe Produkt auf den gewünschten Märkten zu vertreiben oder verschiedene Versionen herzustellen, um auf Märkten, auf denen eine Lücke zwischen den F&E-Kosten und der voraussichtlichen Kostenerstattung besteht, mit weniger teuren Geräten rentabel zu sein.

### Behördliche Genehmigung für die Vermarktung

Jeder Markt in der Welt hat seine eigenen gesetzlichen Bestimmungen zum Nachweis der Produktkonformität. In Europa ist für den Verkauf von Produkten eine CE-Kennzeichnung vorgeschrieben, während in den Vereinigten Staaten eine Genehmigung der Food and Drug Administration (FDA) erforderlich ist. Andere Regionen wie Asien, Indien, Kanada und Australien haben ihre eigenen gesetzlichen Regelungen für die Genehmigung des Verkaufs von Produkten.

In den meisten Regulierungssystemen werden Medizinprodukte nach dem Risiko eingestuft, das sie bei bestimmungsgemäßer Verwendung für den Menschen darstellen. Die Risikoklassen sind von I bis III nummeriert. I ist das geringste Risiko (d. h. eine Fehlfunktion des Produkts führt nicht zu schweren Schäden oder zum Tod), während Risikoklasse III Produkte wie Herzschrittmacher umfasst, die bei einer Fehlfunktion zum Tod führen können.

Das Verfahren für die Marktzulassung hängt von der Risikoklasse ab und ist gesetzlich festgelegt. In den Vereinigten Staaten ist es Section 510(k) des Food, Drug, and Cosmetic Act, und in der Europäischen Union wird für Medizinprodukte die Medical Device Regulation (MDR) und für In-vitro-Diagnostika die In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR) verwendet. Anhang VIII der MDR enthält zum Beispiel eine Liste von Regeln für die Klassifizierung von Medizinprodukten. Wichtige Merkmale sind der Grad der Invasivität (z. B. direkter Kontakt mit Blut), die aktive oder passive Nutzung von Strom und die Dauer der Anwendung (z. B. kürzer oder länger als 60 Minuten, bis zu 30 Tage oder länger; Europäische Kommission, 2017).

Das Verfahren für die Marktzulassung basiert auf der Dokumentation der angewandten Normen, der Prozesse für die Qualitätskontrolle, der Prozesse für Forschung und Entwicklung und der Produktion sowie der klinischen Bewertung. Ein Beispiel für eine gängige Norm ist ISO 13485 - Qualitätsmanagement. Die Hersteller müssen nachweisen, dass sie über ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem verfügen. Wenn sie ISO 13485 anwenden und das Audit bestehen, erfüllen sie diese Norm. Diese Norm erfordert jedoch die Anwendung zusätzlicher Normen, wie ISO 14471 für die Risikokontrolle und ISO 14155 für die klinische Bewertung. Je nach Art des Medizinprodukts können Vorschriften für Software, elektrische Sicherheit, biologische Konformität, Benutzerinteraktion oder Strahlenschutz zur Anwendung kommen. Im Durchschnitt umfasst eine technische Dokumentation etwa 50 Normen.

Die nachstehende Abbildung zeigt die allgemeine Struktur der technischen Dokumentation (TD), wie sie von der MDR definiert wird. Die TD für die 510(k)-Marktzulassung der FDA unterscheidet sich von der technischen Dokumentation teilweise durch die Struktur und den Titel der Low-Level-Dokumente. Für die Hersteller ist es eine große Herausforderung, eine spezielle technische Dokumentation für verschiedene Märkte zu erstellen, die aktualisierten Vorschriften einzuhalten und alle Dokumente stets konsistent zu halten. Treten bei einem Audit Abweichungen auf, kann ein sofortiger Verkaufsstopp die Folge sein.

Musterstruktur der Technischen Dokumentation für Medizinprodukte nach MDR Anhang II (einschließlich Dokumente nach CRF)

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Jan Rüterbories (2023).

Einer der wichtigsten Teile der technischen Dokumentation ist der Abschnitt "Verifizierung und Validierung", der die Dokumentation der klinischen Bewertung enthält. Die Bewertung beginnt bereits auf der Werkbank. Wenn alle Tests bestanden sind, können Tierversuche folgen, bevor "First-in-Human"-Studien durchgeführt werden. Die klinische Bewertung basiert auf einer umfangreichen Literaturrecherche und Planung. Die Studien werden nach Sicherheits- und Leistungsvorschriften konzipiert, und die medizinische Wirksamkeit muss nachgewiesen werden, bevor die Marktzulassung erteilt wird.

Die klinische Bewertung wird nach der Markteinführung in Form von Folgestudien fortgesetzt, um die Anforderungen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen (Post Market Surveillance, PMS) zu erfüllen. PMS ist definiert als

"alle Tätigkeiten, die von den Herstellern in Zusammenarbeit mit anderen Wirtschaftsakteuren durchgeführt werden, um ein systematisches Verfahren einzurichten und auf dem neuesten Stand zu halten, mit dem proaktiv Erfahrungen mit ihren in Verkehr gebrachten, bereitgestellten oder in Betrieb genommenen Produkten gesammelt und ausgewertet werden, um festzustellen, ob es notwendig ist, unverzüglich die erforderlichen Korrektur- oder Präventionsmaßnahmen durchzuführen." (Europäisches Parlament, 2017, Artikel 2 (60))

und "Die aktive, systematische, wissenschaftlich fundierte Sammlung, Analyse und Interpretation von Daten oder anderen Informationen über ein vermarktetes Produkt" (U.S. Food and Drug Administration, 2023, Abschnitt 822.3). Der Hauptgrund für die Marktüberwachung ist die Tatsache, dass einige Risiken unbekannt bleiben und im Laufe der Zeit auftreten können, wenn die Produkte in der täglichen Routine verwendet werden. Das Ziel der Überwachung nach dem Inverkehrbringen besteht daher darin

* systematische Ermittlung von Risiken bei der praktischen Anwendung des Produkts,
* die Leistung der Produkte "im Feld" zu überprüfen
* Produktmängel und unentdeckte Sicherheitsprobleme zu finden,
* die Nutzen-Risiko-Bewertung kontinuierlich zu aktualisieren und
* schnell notwendige Maßnahmen wie Rückrufe einleiten.

Nur durch eine kontinuierliche und systematische Überwachung nach dem Inverkehrbringen können die Hersteller sicherstellen, dass die Medizinprodukte den versprochenen Nutzen für die Patienten erbringen und dass keine unkontrollierten Risiken bestehen.

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Bitte nennen Sie die drei relevanten Kodierungssysteme für die Erstattung über DRG.

*Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD), Hauptdiagnosekategorie (MDC), Internationale Klassifikation der Verfahren in der Medizin (ICPM)*

1. Bitte füllen Sie die folgenden Standardtitel aus.

ISO 13485 - *Qualitätsmanagement*, ISO 14155 - *Klinische Bewertung*, ISO 14471 - *Risikomanagement*

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Nur durch eine *kontinuierliche* und *systematische* Überwachung nach dem Inverkehrbringen können die Hersteller *sicherstellen*, dass die Medizinprodukte den versprochenen *Nutzen* für die Patienten erbringen und dass keine *unkontrollierten* Risiken bestehen.

## 2.5 Abschweifung: Orphan Drug Act und Innovation

Der Orphan Drug Act ist ein Paradebeispiel für die umwälzende Wirkung, die staatliche Maßnahmen haben können, um die Innovation in Bereichen von öffentlichem Interesse voranzutreiben. Das Gesetz wurde 1983 vom US-Kongress verabschiedet (U.S. Food and Drug Administration, 2022b)wurde zum ersten Mal ein umfassender Rahmen mit regulatorischen, marktbezogenen und finanziellen Anreizen für die Entwicklung neuer Medikamente für seltene Krankheiten geschaffen. Der Orphan Drug Act diente in den Folgejahren auch vielen anderen Ländern als Vorbild für die Einführung ähnlicher Strategien für Orphan Drugs.

**Prävalenz**

die Zahl der Krankheitsfälle in einer bestimmten Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt

### Hintergrund

**Orphan Drugs** sind Arzneimittel, die für die Behandlung, Diagnose oder Vorbeugung von seltenen Krankheiten zugelassen sind. **Seltene Krankheiten** werden in den verschiedenen Rechtsordnungen nicht einheitlich definiert; es gibt Unterschiede zwischen den Ländern. Normalerweise sind der Schweregrad der Krankheit, die Prävalenz der Krankheit und die Verfügbarkeit von Therapien Bestandteile der Definition (Melnikova, 2012) . Sehen wir uns einige Beispiele an.

Die EU definiert seltene Krankheiten als medizinische Zustände mit einer niedrigen **Prävalenz** von 0,05 %, was bedeutet, dass nicht mehr als eine von 2.000 Personen davon betroffen ist (Europäische Kommission, 2022). Andere Länder konzentrieren sich auf die Gesamtzahl der prävalenten Fälle. In Australien beispielsweise wird eine seltene Krankheit als < 2.000 derartige Fälle definiert, während Südkorea die Schwelle zehnmal höher ansetzt (< 20.000 prävalente Fälle; Melnikova, 2012). Eine dritte Gruppe von Ländern bezieht Schweregrade wie "lebensbedrohlich", "schwer" oder "chronisch beeinträchtigend" in ihre Definition von seltenen Krankheiten ein. Singapur und einige lateinamerikanische Länder wenden diesen Ansatz an.

Die US-Definition umfasst auch die Perspektive der Investitionsrendite bei der Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten (Europäische Kommission, 2022). Sie lautet wie folgt:

In den Vereinigten Staaten bedeutet "seltene Krankheit oder Zustand" jede Krankheit oder jeden Zustand, der

(A) weniger als 200.000 Personen in den Vereinigten Staaten betrifft, oder

(B) mehr als 200.000 Menschen in den Vereinigten Staaten betrifft und für die **keine begründete Erwartung besteht, dass die Kosten für die Entwicklung und Bereitstellung eines Medikaments für diese Krankheit oder diesen Zustand in den Vereinigten Staaten durch den Verkauf dieses Medikaments in den Vereinigten Staaten gedeckt werden**." (U.S. Food and Drug Administration, 2013a, Abs. 2)

Die Bestimmung des Orphan Drug Act ist mit dieser Definition verknüpft, da sie darauf abzielt, die hemmende Wirkung fehlender finanzieller Rentabilität bei der Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten abzuschwächen.

Es gibt Hinweise darauf, dass es weltweit 6 000 bis 8 000 seltene Krankheiten gibt, z. B. genetische Krankheiten, degenerative Krankheiten, seltene Krebsarten, Atemwegserkrankungen und tropische Infektionskrankheiten. Ungefähr 6-8 Prozent der Weltbevölkerung sind von mindestens einer seltenen Krankheit betroffen (Gammie et al., 2015) . Schätzungen speziell aus den USA zeigen, dass dort mehr als 7.000 seltene Krankheiten bis zu 30 Millionen Menschen betreffen, das sind 10 Prozent der Gesamtbevölkerung des Landes (Nationale Organisation für seltene Krankheiten, 2021). Ähnliche Zahlen werden auch aus der EU gemeldet: Zwischen 6.000 und 8.000 verschiedene seltene Krankheiten betreffen schätzungsweise 30 Millionen Menschen in der EU (Europäische Kommission, 2022) .

Seltene Krankheiten können schwerwiegend und lebensbedrohlich sein und erhebliche Auswirkungen auf Familien und die Gesellschaft haben. Die meisten seltenen Krankheiten können nicht mit gezielten Therapien behandelt werden. In einem kürzlich veröffentlichten Bericht wurde hervorgehoben, dass in den USA nur für etwa 5 % der seltenen Krankheiten von der FDA zugelassene Medikamente zur Verfügung stehen (National Organization for Rare Disorders, 2021) . Anderen Quellen zufolge erhalten weniger als 10 % der Patienten mit seltenen Krankheiten eine krankheitsspezifische Behandlung (Melnikova, 2012) .

Diese Zahlen zeigen, dass seltene Krankheiten weltweit ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit darstellen. Für Hunderte von Millionen Menschen, die mit seltenen Krankheiten leben, ist eine angemessene Versorgung nicht möglich, weil es an Behandlungsmöglichkeiten mangelt (Chan et al., 2020) .

### Entwicklung von Orphan Drugs

Die Verfügbarkeit und der Zugang zu Medikamenten für seltene Krankheiten sind von größter Bedeutung für die Senkung der Morbidität und Mortalität bei seltenen Krankheiten. In der Vergangenheit gab es für die pharmazeutische Industrie erhebliche Hürden, wenn es darum ging, Innovationen im Bereich der seltenen Krankheiten zu entwickeln. Bei der Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten gibt es zwei grundlegende Herausforderungen.

#### Die wissenschaftlich-technische Herausforderung

Eine Voraussetzung für die Suche nach neuen Medikamenten für jede Krankheit ist ein solides Verständnis der komplexen Molekularbiologie und Pathophysiologie der Krankheit. Viele seltene Krankheiten sind noch Neuland, und die wissenschaftliche Grundlage für gezielte Entdeckungsaktivitäten ist schwach. Bei der klinischen Entwicklung kann es aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit einer bestimmten seltenen Krankheit schwierig sein, die erforderliche Anzahl von Patienten in klinische Studien einzubeziehen (Miller et al., 2020) .

#### Die kommerzielle Herausforderung

Das Geschäftsmodell von FuE-basierten Pharmaunternehmen ist durch extrem hohe Investitionen gekennzeichnet, um eine pharmazeutische Innovation zum Patienten zu bringen. Die kumulierten Kosten, die auch gescheiterte Projekte berücksichtigen, können leicht 2-3 Milliarden USD erreichen (DiMasi et al., 2016). Diese Investitionen erfordern eine ausreichende finanzielle Rendite durch Verkäufe, sobald das Medikament auf dem Markt ist, um die Nachhaltigkeit des Geschäftsmodells der Pharmaindustrie zu gewährleisten. Natürlich ist die Zahl der Patienten, die mit einem neuen Medikament behandelt werden können, ein entscheidender Faktor für den Arzneimittelumsatz. Die Kosten für die Entwicklung eines neuen Medikaments für kleine Patientenpopulationen würden sich jedoch auf Zehntausende von Dollar pro Patient belaufen. Das größte Hindernis für die Entwicklung neuer Orphan-Medikamente sind daher die hohen Entwicklungskosten in Verbindung mit den begrenzten Patientenpopulationen. Infolgedessen haben selbst vielversprechende Entdeckungen nie die Investitionen angezogen, die erforderlich sind, um sie in kommerziell nutzbare Orphan-Medikamente umzuwandeln (Ernst & Young, 2015) . Vor der Verabschiedung des Orphan Drug Act im Jahr 1983 wurden nur 38 Medikamente für seltene Krankheiten von der FDA zugelassen (National Organization for Rare Disorders, 2021) .

### Der Orphan Drug Act (ODA)

Vor diesem Hintergrund bestätigte der US-Kongress die folgenden Erkenntnisse, die die Grundlage für den Orphan Drug Act bildeten (U.S. Food and Drug Administration, 2013b) :

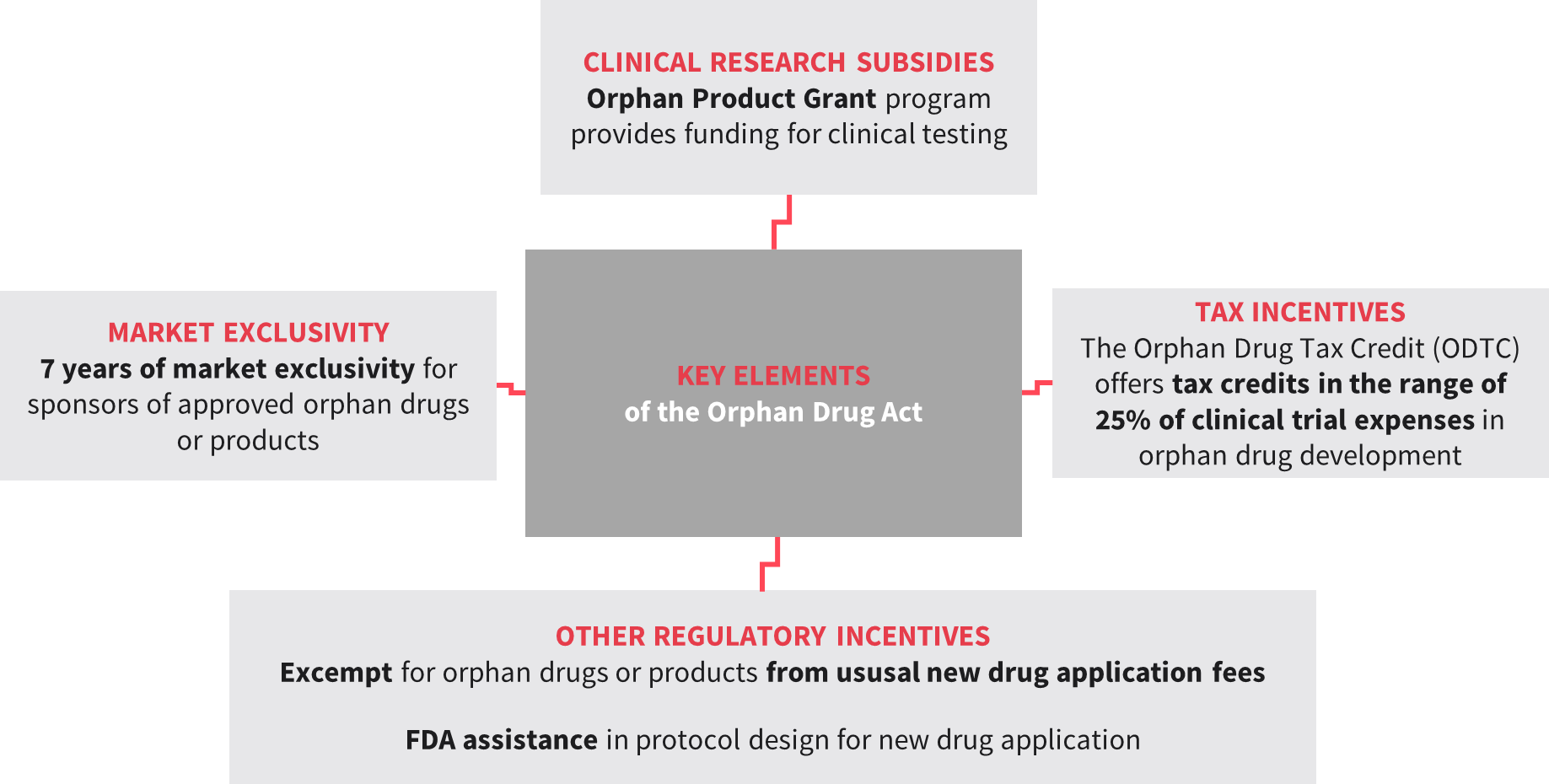
* die Bedeutung der Belastung durch seltene Krankheiten in den USA
* das Fehlen von Behandlungsmöglichkeiten für diese Krankheiten
* die Tatsache, dass Pharmaunternehmen aufgrund des ungünstigen Verhältnisses zwischen geringen Umsatzerwartungen und hohen Entwicklungskosten mit dem Risiko finanzieller Verluste konfrontiert sind
* die Wahrscheinlichkeit, dass Medikamente für diese Krankheiten nicht entwickelt werden, wenn die Rechtsvorschriften nicht geändert werden, um die Entwicklungskosten zu senken und finanzielle Anreize zu bieten
* das öffentliche Interesse an der Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten

Mit dem neuen Gesetz sollten die Probleme der öffentlichen Gesundheit im Zusammenhang mit seltenen Krankheiten angegangen werden, indem private Initiativen für Investitionen in Forschung und Entwicklung in diesen Bereichen angeregt wurden. Das Hauptziel der Gesetzgebung war die Pharmaindustrie. Der Orphan Drug Act bietet verschiedene Anreize, um Investitionen in die Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs zu fördern und die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit seltenen Krankheiten zu verbessern. Um sich für die Programme des Orphan Drug Act zu qualifizieren, müssen die Unternehmen in ihrem Antrag an die FDA nachweisen, dass das zu untersuchende Medikament auf eine seltene Krankheit gemäß der FDA-Definition abzielt (U.S. Food and Drug Administration, 2013b) . Sobald die Zulassungsbehörde den Antrag geprüft und akzeptiert hat, wird eine **Orphan Drug** Designation (ODD) erteilt, die das Unternehmen für das Anreizprogramm im Rahmen der Orphan Drug Act-Gesetzgebung qualifiziert.

### Bestimmungen des Orphan Drug Act

Die Gesetzgebung integriert mehrere Bausteine von Regulierungs-, Markt- und Finanzanreizen (Schweitzer & Lu, 2018b, S. 337) , wie in der folgenden Abbildung zusammengefasst.

Die wichtigsten Bestimmungen des Orphan Drug Act



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (Schweitzer & Lu, 2018b, S. 337) .

#### Zuschüsse für klinische Forschung für präklinische und klinische Studien

Zuschüsse für klinische Versuche mit Arzneimitteln für seltene Krankheiten werden vom Office of Orphan Products Development (OOPD) über das Orphan Products Grants Program bereitgestellt. Diese Initiative bietet öffentliche Mittel für die Entwicklung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und medizinischen Lebensmitteln, die die Kriterien der FDA für seltene Krankheiten erfüllen. Seit der Einführung des Orphan Drug Act wurden mehr als 700 Studien mit einer Gesamtfinanzierung von über 420 Millionen USD unterstützt (Imoisili et al., 2014) . Eine gründliche Analyse der Ergebnisse und Auswirkungen des fünfjährigen Förderzeitraums von 2007 bis 2011 ergab folgende Erkenntnisse (Miller et al., 2020) :

* Die Finanzierung klinischer Versuche deckte ein breites Spektrum von 18 Therapiebereichen ab, wobei Onkologie, Neurologie und Lungenheilkunde die wichtigsten Bereiche waren.
* Von den insgesamt 85 Finanzhilfen, die in diesem Zeitraum gewährt wurden, führten neun (11 %) zu neuen Genehmigungen. Im Durchschnitt betrug die Entwicklungszeit von der Finanzierung bis zur Genehmigung sieben Jahre. Beide Ergebnisse können im Vergleich zu den Benchmarks für die Erfolgswahrscheinlichkeit (vier Prozent) und die Entwicklungszeit (14 Jahre) des üblichen F&E-Prozesses in der Pharmabranche als günstig angesehen werden (Gassmann et al., 2018, S. 5) .
* Kooperationen und Partnerschaften zwischen Wissenschaft, Industrie und Patientenorganisationen sind wichtig für die optimale Gestaltung klinischer Studien und damit für positive Ergebnisse. 89 Prozent der Neuzulassungen konnten mit dieser Art der Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Interessengruppen in Verbindung gebracht werden

#### Sieben Jahre exklusive Vermarktungsrechte (ODE) in den USA für das erste Unternehmen, das eine Zulassung für ein Orphan Drug innerhalb einer Klasse erhält

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass dieses Marktexklusivitätsrecht für Orphan Drugs (ODE) eine gesetzliche Bestimmung ist. Sie ergänzt das bestehende Patentrecht, das dem Patentinhaber das Recht gibt, andere von der Nutzung, Herstellung oder Vermarktung seiner Innovation abzuhalten, und zwar in der Regel für einen Zeitraum von 20 Jahren. Das mit dem Orphan Drug Act verbundene Marktexklusivitätsrecht ist für die FDA verbindlich: Kein Generikum oder Biosimilar wird innerhalb der Marktexklusivität zugelassen, wenn das Originalpatent früher ausläuft (Nationale Organisation für Seltene Krankheiten, 2021).

Eine aktuelle Analyse zeigt, dass die Mehrheit der Orphan-Medikamente auf dem US-Markt sowohl durch ein Patent als auch durch den ODE-Rechtsrahmen geschützt ist (37,6 Prozent), aber ein Bruchteil der Orphan-Medikamente (11 Prozent) profitiert immer noch von der Marktexklusivität durch den ODE-Schutz, auch wenn das ursprüngliche Patent abgelaufen ist (National Organization for Rare Disorders, 2021) .

Patent und Exklusivitätsstatus von Orhan Drug (ODE)

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf (National Organization for Rare Disorders, 2021) .

Neben dem Anspruch auf Marktexklusivität sieht der Orphan Drug Act zusätzliche regulatorische Anreize vor, wie z. B. regulatorische Unterstützung bei der Planung klinischer Studien und Gebührenbefreiungen (die in der Regel bei der Einreichung eines Antrags auf ein neues Medikament anfallen).

#### 25-prozentige Steuergutschriften für Ausgaben für klinische Studien zur Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten

Der Orphan Drug Tax Credit (ODTC) ermöglicht es Sponsoren, 25 Prozent der Kosten für qualifizierte klinische Studien bei der Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten abzuschreiben und damit die Entwicklungskosten zu senken. Schätzungen zufolge hat dieses finanzielle Anreizprogramm einen erheblichen Einfluss auf die Ermutigung von Unternehmen, mit der Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten zu beginnen. Den Berechnungen zufolge wären die Investitionen ohne das ODTC um etwa 30 Prozent geringer ausgefallen, was bedeutet, dass mehr als 30 Prozent weniger neue Orphan-Medikamente auf den Markt gekommen wären (Ernst & Young, 2015) . Auch wenn diese Hochrechnungen durch weitere Untersuchungen bestätigt werden müssen, unterstreichen sie die Relevanz solcher Anreize, um die Bereitschaft der Unternehmen zu Investitionen in Orphan-Medikamente zu wecken.

### Auswirkungen des Orphan Drug Act

Seit seiner Durchsetzung ermutigt der Orphan Drug Act die Industrie, mit der Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten zu beginnen, und löste damit in den USA einen Umbruch aus, um die Verfügbarkeit von Medikamenten für seltene Krankheiten zu erhöhen. Von nur 38 Arzneimitteln für seltene Krankheiten vor Inkrafttreten des Orphan Drug Act auf bis zu 838 zugelassene Indikationen von 564 verschiedenen Arzneimitteln im Jahr 2019 ist ein Quantensprung (IQVIA, 2020).

Orphan Drug INDICATION Zulassungen in den USA

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf IQVIA (2020).

Das Engagement der Industrie und der mit ihr verbundenen F&E-Netzwerke, die Verfügbarkeit von Orphan Drugs weiter zu verbessern, lässt sich auch daran ablesen, dass der Anteil der neu zugelassenen Orphan Drugs am Gesamtkorb der neu zugelassenen Medikamente von unter 20 Prozent auf über 40 Prozent gestiegen ist (Darrow et al., 2020).

Anteil der seit Inkrafttreten des Orphan Drug Act zugelassenen Arzneimittel mit Orphan Drug Bestimmung

Ein Bild, das Diagramm enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Darrow et al. (2020).

In diesen 40 Jahren sind bedeutende Innovationen für Patienten mit seltenen Krankheiten auf den Markt gekommen, was die Auswirkungen des Orphan Drug Acts auf die Zusagen der Hersteller und der Regulierungsbehörden für diese Patienten verdeutlicht. Peter L. Saltonstall, Präsident und CEO der Patientenorganisation National Organization for Rare Disorders (NORD), erklärte, dass "mehr als 9 von 10 der heute auf dem Markt befindlichen Orphan-Produkte ohne den Orphan Drug Act niemals entwickelt worden wären". (M. Zipkin, 2021, Abs. 5) .

Der Orphan Drug Act inspirierte viele andere Länder wie die EU, Australien und Japan dazu, Gesetze für Orphan Drugs in ihren Ländern einzuführen. Obwohl alle die Absicht haben, die Verfügbarkeit und den Zugang zu Medikamenten für seltene Krankheiten zu verbessern, gibt es entscheidende Unterschiede in der Form der umgesetzten Gesetze, Strategien und Vorschriften (Chan et al., 2020).

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. bitte füllen Sie die Lücken aus.

Der 1983 von der Food and Drug Administration (FDA) der Vereinigten Staaten erlassene Orphan Drug Act war das *erste Gesetz* zur Regelung von Orphan Drugs und bot Unternehmen, die Orphan Drugs entwickelten und registrierten, *finanzielle, marktbezogene und regulatorische* Anreize.

2. bitte kreuzen Sie alle richtigen Antworten an: Die Definition von seltenen Krankheiten variiert von Land zu Land, berücksichtigt aber in der Regel

* *Krankheitsprävalenz*
* *Krankheitsgeschehen*
* Kosten für die Behandlung der Krankheit
* *Vorhandensein von alternativen Behandlungsmöglichkeiten*

Zusammenfassung

Innovationsanreize und -hemmnisse in der Pharmazie und Medizintechnik werden durch Informationsasymmetrien, Marktzugangshindernisse, das System des geistigen Eigentums und die öffentliche Politik beeinflusst. Informationsasymmetrien entstehen, wenn zwei Parteien nicht den gleichen Informationsstand zu einem bestimmten Thema haben. Da die Entscheidungsfindung auf der bewussten oder unbewussten Analyse und Bewertung von Informationen beruht, können asymmetrische Informationen zu nachteiligen Entscheidungen führen.

Marktzugangshindernisse können in bestimmten Regionen von Innovationen abhalten, da die Komplexität der rechtlichen Anforderungen die F&E-Kosten in die Höhe treibt und die Erstattungsbeträge so niedrig sind, dass kein erfolgreicher Business Case möglich ist. Ein tiefes Verständnis der lokalen Märkte ist daher für jeden Schritt des Innovationsprozesses unerlässlich. Der Innovationsprozess beginnt mit der ersten Idee für ein Produkt, das einen medizinischen Bedarf deckt. Für die klinische Anwendung wird ein Konzeptnachweis erbracht, bevor die Phase der Produktforschung und -entwicklung folgt. Der Gesetzgeber greift in diesen Prozess ein, indem er Anforderungen (wie Tests und klinische Bewertungen) stellt, die erfüllt werden müssen, bevor ein Produkt als "konform" gilt und auf den Markt gebracht werden kann.

Das System des geistigen Eigentums bietet verschiedene Möglichkeiten, die Arbeit von Innovatoren vor unbefugter Nutzung zu schützen. Verschiedene Arten des Schutzes können für ein Produkt kombiniert werden. Ein Patent ist ein Verbotsgesetz, das dem Inhaber das Recht gibt, Nachahmerprodukte kommerziell zu verbieten. Die Nutzung von Rechten des geistigen Eigentums ist eine strategische Entscheidung. Geistiges Eigentum und Marktchancen sind oft die einzigen Trümpfe, die Unternehmensgründer den Investoren anbieten können.

Die öffentliche Politik hat einen großen Einfluss auf die Innovation. Die wichtigsten Triebkräfte sind die lokalen Vorschriften, die Medizinprodukte erfüllen müssen, um Zugang zum Markt zu erhalten, und die Erstattungssysteme, die es Gesundheitsdienstleistern ermöglichen, für ihre Dienstleistungen und Investitionen in Medizinprodukte bezahlt zu werden. Die Erstattungssysteme unterscheiden sich von Land zu Land und für stationäre oder ambulante Leistungen.

# Referat 3 - Wirksamkeit und Nutzen von Innovationen in Pharma und Medizintechnik

**Ziele der Studie**

Nach Abschluss dieser Einheit werden Sie in der Lage sein, ...

... verstehen, wie die Gesundheitstechnologiebewertung (HTA) bei der Bewertung von Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik eingesetzt wird.

... Messkonzepte anwenden, um die Analyse der Innovationsrendite aus der Perspektive des Gesundheitssystems und der Industrie zu informieren.

... die Auswirkungen von pharmazeutischen und medizintechnischen Innovationen auf die Gesundheit in verschiedenen therapeutischen Bereichen und bei verschiedenen Erkrankungen zu ermitteln.

... ethische Fragen im Zusammenhang mit der Entwicklung und Kommerzialisierung von Innovationen unter Anwendung biomedizinischer ethischer Grundsätze bewerten.

# 3. Wirksamkeit und Nutzen von Innovationen in Pharma und Medizintechnik

## Einführung

Damit ein neues Medikament oder eine neue Medizintechnik von den Zulassungsbehörden zugelassen werden kann, muss es sicher, wirksam und von guter Qualität sein. Die Bewertung endet jedoch nicht mit der behördlichen Zulassung, sondern kann als Vorbedingung gesehen werden, die es den Unternehmen ermöglicht, die nachfolgenden Bewertungs- und Verhandlungsprozesse auf der Ebene der einzelnen Länder in Angriff zu nehmen, um Marktzugang, wettbewerbsfähige Preise und Kostenerstattung für ihre Innovationen zu erreichen.

In jedem Gesundheitssystem sind die Mittel nicht unbegrenzt. Die Finanzierung des Gesundheitswesens in Ländern mit hohem Einkommen stammt meist aus inländischen Quellen wie Steuereinnahmen oder Krankenversicherungsprämien, die den verfügbaren Haushaltsrahmen bestimmen. Die meisten Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen sind auf eine Kombination aus inländischen und internationalen Quellen wie Zuschüsse, Spenden oder spezielle Hilfsprogramme angewiesen. In jedem Land, unabhängig von der Kaufkraft, müssen Regierungen und Kostenträger dafür sorgen, dass die verfügbaren Mittel rationell eingesetzt werden. Sie müssen schwierige Entscheidungen darüber treffen, welche Gesundheitstechnologien sie zu welchem Preis finanzieren wollen.

Ein kontinuierlicher Strom hochpreisiger Innovationen in Bereichen wie der Gentherapie oder der Immunonkologie sowie die sich verändernden demografischen Trends werden die Kosten des Gesundheitswesens wahrscheinlich noch weiter in die Höhe treiben. Gatekeeper wie Regierungen, Versicherungsgesellschaften und andere Kostenträger stellen daher grundlegende Fragen zur Wirksamkeit, zum Nutzen und zu den Kosten einer Innovation, bevor diese den Patienten erreicht.

## Bewertung der Innovation

Die Notwendigkeit, die begrenzten Ressourcen des Gesundheitswesens möglichst effizient einzusetzen und gleichzeitig die Qualität der Versorgung kontinuierlich zu verbessern, hat die Entwicklung der Technologiefolgenabschätzung im Gesundheitswesen (HTA) weltweit vorangetrieben. Viele Länder in der Welt haben HTA-Gremien eingerichtet, entweder formell als autonome Regierungsinstitutionen oder informell durch die Nutzung einer Form von HTA. Es lassen sich zwei verschiedene Arten der HTA-Funktion beobachten (Salisbury et al., 2015, S. 7) :

1. **HTA mit einer hauptsächlich beratenden Funktion** für Regierungen und Kostenträger auf der Grundlage der von ihnen erstellten Bewertungsberichte
2. **HTA mit Regulierungsfunktion**, die von der jeweiligen Regierung mit der Entscheidungsfindung und Prioritätensetzung in den Bereichen Preisgestaltung und Kostenerstattung beauftragt wird

Beispiele für die erste Art sind HAS/CEESP in Frankreich, IQWiG in Deutschland und NICE in England. Beispiele für den zweiten Typ sind TLV in Schweden, AIFA in Italien und ZIN in den Niederlanden (Angelis et al., 2018) .

Eine etablierte HTA-Infrastruktur gibt es vor allem in der Europäischen Union, dem Vereinigten Königreich, Kanada, Australien und Japan. In anderen Ländern Nord- und Südamerikas, Osteuropas und des asiatisch-pazifischen Raums bestehen HTA-Strukturen häufig als private oder unabhängige Beratungsgremien oder befinden sich noch im Aufbau.

HTA-Evaluierungen dienen als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen von Regierungen oder Kostenträgern in einem bestimmten Land oder im Kontext eines Gesundheitssystems. In allen Ländern werden die Ergebnisse der HTA-Prozesse insbesondere als Entscheidungsgrundlage für den Marktzugang genutzt. Dazu gehören potenzielle Einschränkungen des Erfassungsbereichs, die Höhe der Kostenerstattung und die Preisgestaltung für neue Gesundheitstechnologien. Die HTA-Bewertung von Gesundheitstechnologien besteht aus zwei separaten Teilen:

1. Der Schwerpunkt **der Bewertung** liegt auf der Überprüfung der klinischen und wirtschaftlichen Belege.
2. **Die Bewertung** berücksichtigt den lokalen Kontext und gibt Empfehlungen (oder Entscheidungen, je nach HTA-Mandat). Die Beurteilung ist ein weiterer Schritt der Bewertung und schließt die Evaluierung ab.

### HTA-Netzwerke: Auf dem Weg zu einer neuen und international akzeptierten Definition von HTA

Während jedes HTA-Gremium tief in den Besonderheiten des jeweiligen Gesundheitssystems eines Landes verwurzelt ist, haben sich in den letzten Jahren globale und regionale Netzwerke mit dem Ziel entwickelt, in Wissenschaft und Praxis des HTA zusammenzuarbeiten. Die wichtigsten Organisationen sind (O'Rourke et al., 2020)

* **globale Netzwerke**: International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) und Health Technology Assessment International (HTAi); und
* **regionale Netze:** European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA; Europa), HTAsiaLink (Asien) und RedEDTSA (Amerika).

Trotz einer enormen Menge an Literatur, die sich mit der Wissenschaft, den Methoden, den Prozessen und den praktischen Auswirkungen von HTA befasst, fehlte bis vor kurzem ein globaler Konsens über seine Definition. Es war daher ein wichtiger Meilenstein in der Geschichte von HTA, als sich eine breite Koalition internationaler HTA-Netzwerke, -Organisationen und -Gesellschaften auf eine neue, international abgestimmte Definition einigte. Sie kann als Bezugspunkt dienen: "HTA ist ein multidisziplinärer Prozess, der explizite Methoden verwendet, um den Wert von Gesundheitstechnologien zu verschiedenen Zeitpunkten ihres   
Lebenszyklus zu bestimmen  
.   
Der Zweck besteht darin, die Entscheidungsfindung zu unterstützen, um   
ein gerechtes, effizientes und qualitativ hochwertiges Gesundheitssystem zu   
fördern. (O'Rourke et al., 2020, S. 188). Diese Definition kann durch die folgenden Informationen weiter verdeutlicht werden:

* Die Gesundheitstechnologie umfasst pharmazeutische und medizinische Technologien sowie Verfahren, Programme oder Systeme, die auf die Prävention, Diagnose und Behandlung von Krankheiten sowie auf die Organisation der Gesundheitsversorgung, Rehabilitation und Gesundheitsförderung abzielen.
* Die Bewertung stützt sich auf modernste wissenschaftliche Methoden, die besten verfügbaren Datenquellen und einen systematischen, transparenten und formalen Prozess.
* Es werden mehrere Wertdimensionen aufgeführt, einschließlich wichtiger Kontextfaktoren für die Wertbestimmung.

Auch wenn wir uns in diesem Abschnitt auf HTA für Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik konzentrieren, die als Grundlage für Preis- und Erstattungsentscheidungen in der Phase vor der Markteinführung dienen, ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass HTA während des gesamten Lebenszyklus eines Produkts angewandt werden kann, auch als Grundlage für Entscheidungen über die Desinvestition.

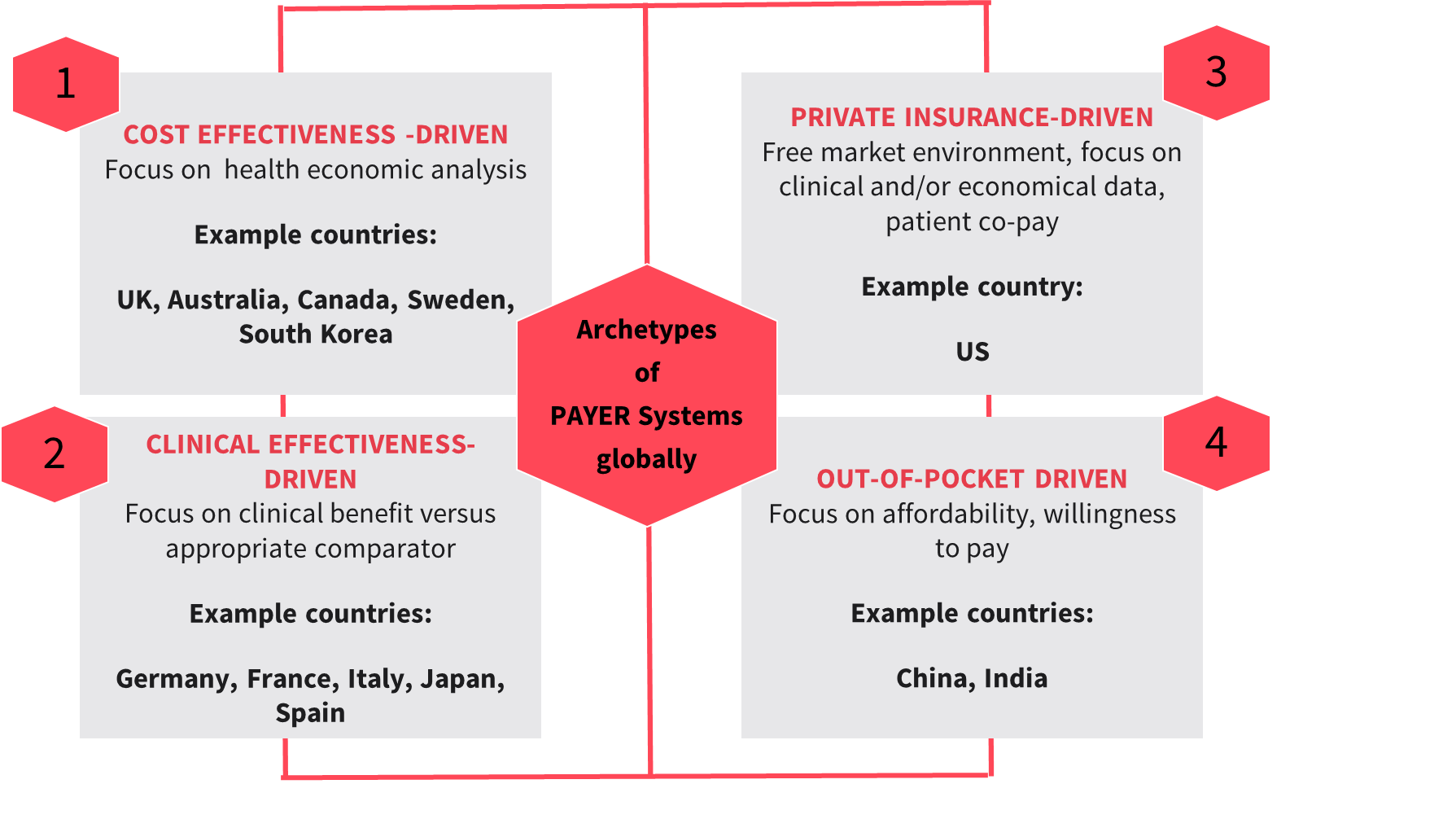
Globale Zahler-Archetypen

Obwohl jedes lokale, nationale oder regionale Gesundheitssystem seine eigenen Merkmale hat, lassen sich vier Archetypen von Kostenträgersystemen ableiten, die verschiedene HTA-Kundensegmente widerspiegeln (Schoonveld, 2020, S. 184):

1. Kosteneffizienz-orientierte Länder
2. An der klinischen Wirksamkeit orientierte Länder
3. Privatversicherte Länder
4. Out-of-pocket-getriebene Länder

Diese Archetypen haben Einfluss darauf, wie Entscheidungen über die Finanzierung und Kostenübernahme für neue Gesundheitstechnologien getroffen werden, wie die Ressourcen zugewiesen werden und welche Gesundheitsleistungen erbracht werden. Auch wenn es innerhalb der Archetypen erhebliche länderspezifische Unterschiede und Überschneidungen gibt, ist die Segmentierung hilfreich, um zu verstehen, wie Innovationen bewertet werden und welche(r) HTA-Ansatz(e) vorherrschend ist/sind.

Archetypen von Zahlersystemen weltweit



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Schoonveld (2020, S. 184) .

Sowohl in Archetyp 1 als auch in Archetyp 2 basieren die entsprechenden HTA-Strukturen und -Prozesse auf verbindlichen länderspezifischen oder regionalen Rechtsvorschriften, sind sehr formalisiert und werden von Leitlinien geleitet, die die methodischen und berichterstattenden Aspekte des Bewertungsprozesses, die Einreichungsanforderungen und die grundlegenden Prinzipien des Bewertungsverfahrens beschreiben (Angelis et al., 2018) . Diese Archetypen oder Mischformen davon sind vor allem in Ländern mit hohem Einkommen anzutreffen, in denen die Gesundheitssysteme nach dem Modell des nationalen Gesundheitsdienstes oder der sozialen Krankenversicherung organisiert sind und in denen zentrale Dimensionen des Gesundheitssystems wie Finanzierung, Versicherungsschutz, Nachfrage- und Angebotsmechanismen, Wahl der Leistungserbringer, Leistungserbringung und Bezahlung der Leistungen einer starken Regulierung und staatlichen Steuerung unterliegen (Merson et al., 2018)

Der Hauptunterschied zwischen diesen beiden Archetypen liegt in der Art der Analyse und den Bewertungsergebnissen des HTA, die die Empfehlungen und die nachgelagerte Entscheidungsfindung bestimmen. Während die Länder des Archetyps 1 *a priori* gesundheitsökonomische Daten verwenden, konzentrieren sich die Länder des Archetyps 2 zunächst auf den klinischen Nutzen, den eine neue Technologie im Vergleich zu einer geeigneten Vergleichsgruppe bietet.

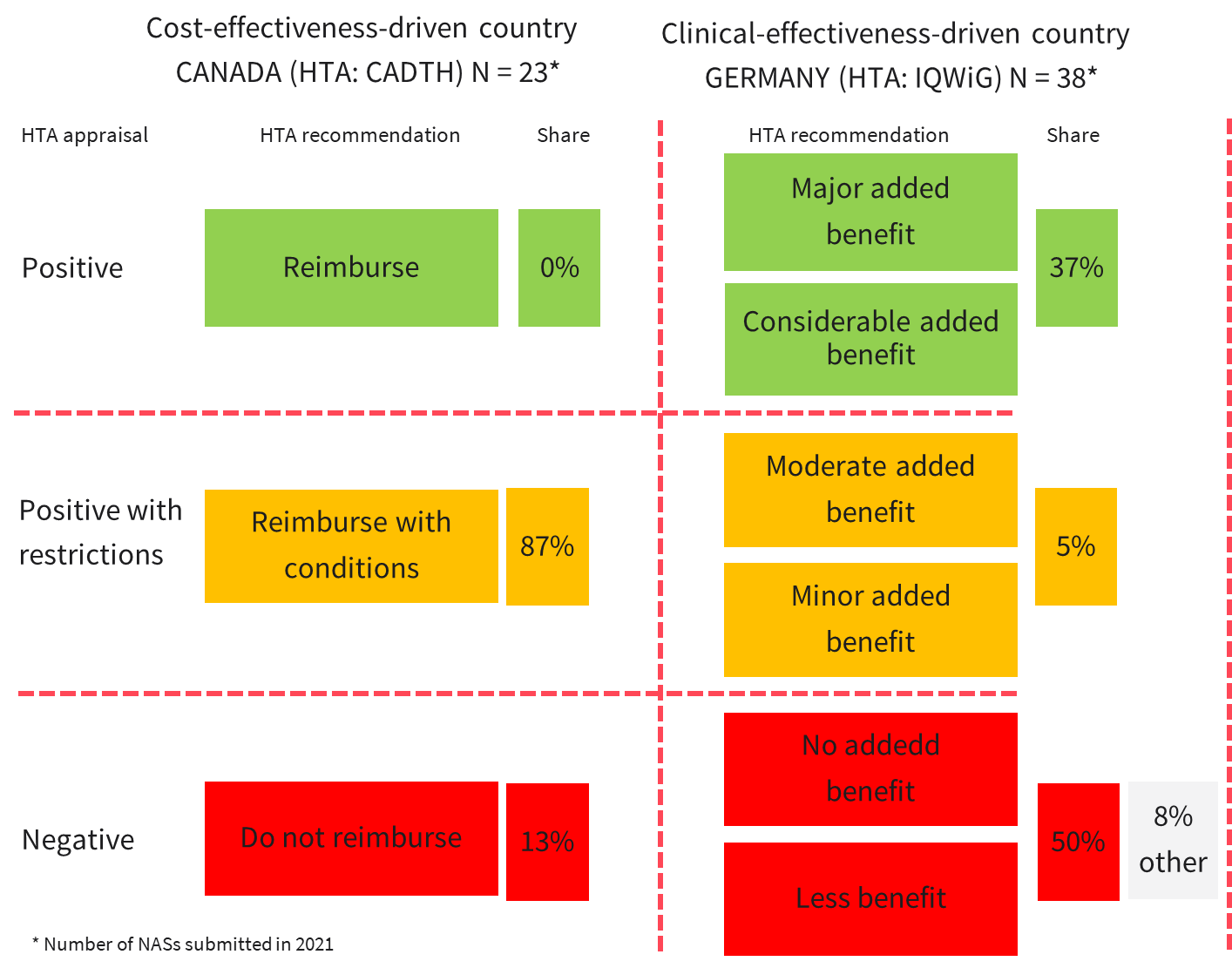
Die Ergebnisse und Empfehlungen von HTA-Bewertungen unterscheiden sich zwischen und innerhalb von Archetypen, was auf den jeweiligen Länderkontext (z. B. politischer, wirtschaftlicher oder soziokultureller Kontext) zurückzuführen ist.

**Neuer Wirkstoff**

Ein neuer Wirkstoff ist eine chemische Einheit, die bisher noch nicht in einem anderen Arzneimittel verwendet wurde.

Die folgende Abbildung zeigt einen beispielhaften Vergleich der HTA-Bewertungsergebnisse und -Empfehlungen in einem Land, das sich an der Kosteneffizienz und nicht an der klinischen Wirksamkeit orientiert, und zwar für alle eingereichten Arzneimittel mit **neuen Wirkstoffen** im Jahr 2021 (Centre for Innovation in Regulatory Science, 2022, 1 und 17) .

HTA-Ersteinreichungsempfehlungen in Kanada im Vergleich zu Deutschland (2021)



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Zentrum für Innovation in der Regulierungswissenschaft (2022) .

In beiden Fällen werden die Ergebnisse genutzt, um Preis- und Deckungsentscheidungen zu treffen und um Anpassungen des ursprünglichen Angebots der einreichenden Unternehmen auszuhandeln. Typische Beispiele sind die folgenden.

#### Positive HTA-Bewertungen

Diese führen zu günstigen Bedingungen für die Deckung, den Preis und die Kostenerstattung für die neue Technologie im Vergleich zur besten verfügbaren Standardversorgung (Angelis et al., 2018).

#### Negative oder bedingte HTA-Bewertungen

Diese führen zu einer Ablehnung der neuen Technologie oder zu Einschränkungen. Zum Beispiel (Angelis et al., 2018),

* Zugangsbeschränkungen, wie z. B. Deckung nur für Teilpopulationen oder bestimmte Indikationen, Beschränkung auf die Zweitlinienbehandlung, Genehmigung durch einen Spezialisten vor der Anwendung oder Überwachungsanforderungen;
* die Forderung nach niedrigeren Preisen, insbesondere wenn ein signifikanter klinischer Nutzen gegenüber dem entsprechenden Vergleichsprodukt nicht nachgewiesen werden konnte; oder
* besondere Arten von Vereinbarungen, wie z. B. die Generierung zusätzlicher klinischer Daten zusammen mit der Markteinführung ("coverage with evidence") oder Preis-/Mengenvereinbarungen, bei denen der vereinbarte Preis für eine neue Gesundheitstechnologie von einer maximalen Anzahl verkaufter Einheiten abhängig ist.

In Gesundheitssystemen mit marktwirtschaftlichen Merkmalen und Out-of-Pocket-Gesundheitssystemen (Archetypen 3 und 4) wird HTA eher informell eingesetzt und ist weniger in den Rechtsrahmen der Länder eingebettet. In Anbetracht der eskalierenden Gesundheitskosten wird jedoch in der Öffentlichkeit darüber diskutiert, HTA als integralen Bestandteil einer strengeren Regulierung der Preise für neue Gesundheitstechnologien stärker zu formalisieren. In den USA beispielsweise ergab eine Umfrage aus dem Jahr 2019 unter Kostenträgern und Entscheidungsträgern für Formelsammlungen, dass 90 Prozent die Notwendigkeit eines formellen HTA-Systems in den Vereinigten Staaten befürworten (Lee & Latch, 2019) .

### Methoden und Instrumente der HTA-Bewertung

Zwischen den einzelnen Ländern gibt es Unterschiede und Ähnlichkeiten bei den wichtigsten HTA-Methoden und den Instrumenten, die zur Bewertung neuer Arzneimittel und medizinischer Technologien eingesetzt werden. Eine Analyse von acht europäischen Ländern bietet umfassende Einblicke in die praktische Umsetzung von HTA in diesen Ländern (Angelis et al., 2018) :

* **Auswahl des Themas**: Die meisten Bewertungen befassen sich mit neuen Technologien, die eine hohe Kostenbelastung für das Gesundheitssystem mit sich bringen oder bei denen noch Unklarheiten über den tatsächlichen Nutzen bestehen.
* **HTA-Verfahren**: In der Regel führt eine technische Gruppe die Erstbewertung durch, gefolgt von einem Expertenausschuss, der Empfehlungen für die endgültige Entscheidung über Erfassungsgrad, Kostenerstattung und Preisgestaltung ausspricht.
* **Methodische Anleitung**: Die meisten Länder verwenden länderspezifische Leitfäden, um gute HTA-Praktiken festzulegen.
* **Wichtige Datenquellen:** Die Länder nutzen die gleichen Arten von Datenquellen, um die Größe der Patientenpopulationen, den klinischen Nutzen und die Kosten zu bewerten. Zu den Datenquellen gehören:
  + wissenschaftliche Studien (klinische Versuche, Beobachtungsstudien),
  + nationale Statistiken,
  + Leitlinien für die klinische Praxis,
  + Daten aus dem Register,
  + Umfragen, und
  + Expertenmeinung.

Ein gemeinsamer Nenner in den Bewertungen ist die Verwendung der wirtschaftlichen Bewertung und der Bewertung des klinischen Nutzens im Vergleich zu einem geeigneten Komparator als zentrale analytische Instrumente (Angelis et al., 2018). Es würde den Rahmen dieses Kurses bei weitem sprengen, in die Wissenschaft und die praktische Anwendung dieser Methoden einzutauchen. Wir können nur oberflächlich ein paar der wichtigsten Aspekte erläutern.

#### Wirtschaftliche Bewertung

Fünf Haupttypen von ökonomischen Bewertungen können zu HTA beitragen (EuNetHTA, 2016, S. 209):

* Kosten-Wirksamkeits-Analyse (CEA)

**Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis**

Die Differenz der Kosten zwischen den Komparatoren in einer Kosten-Effektivitäts-Analyse geteilt durch die Differenz der Effekte (EuNetHTA, 2016, S. 209)

* Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA)
* Kosten-Folgen-Analyse (CCA)
* Kosten-Nutzen-Analyse (KNA)
* Kostenminimierungsanalyse (CMA)

Diese Arten von gesundheitsökonomischen Analysen werden verwendet, um Entscheidungsträger über die wirtschaftlich effizientesten Alternativen für die Zuweisung begrenzter Gesundheitsressourcen zu informieren. Die nachstehende Tabelle bietet einen Überblick und einige grundlegende Erklärungen.

Die wichtigsten Arten von ökonomischen Evaluierungen im HTA

|  |  |
| --- | --- |
| Art der wirtschaftlichen Bewertung | Tätigkeit |
| Kosten-Wirksamkeits-Analyse | CEA vergleicht die Kosten und Auswirkungen von zwei oder mehr Alternativen, die das gleiche Ergebnis anstreben. Sie liefert Informationen über die größte Wirkung bei gegebenen Kosten oder gegebene Wirkungen bei minimalen Kosten. Die Analyseergebnisse werden in Form eines **inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses** (ICER) ausgedrückt. Da verschiedene Krankheiten unterschiedliche Ergebnismetriken zur Messung der Effekte erfordern, sind die Ergebnisse nicht zwischen verschiedenen Krankheiten vergleichbar. |
| Kosten-Nutzwert-Analyse | Bei der spezifischen Form der CUA wird das qualitätsbereinigte Lebensjahr (QUALY) als zentrales Wirksamkeitsmaß verwendet. QUALY umfasst sowohl die Dauer (Überleben) als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). Die Ergebnisse werden als Kosten-per-QUALY-Informationen dargestellt. Da für alle Krankheiten das gleiche Ergebnismaß verwendet wird, sind die Ergebnisse vergleichbar (im Gegensatz zur CEA). |
| Kosten-Folgen-Analyse | Die CCA berücksichtigt die Kosten und die weiteren Folgen einer Intervention und geht damit über den einfaktoriellen Messansatz der CEA oder CUA hinaus. |
| Kosten-Nutzen-Analyse | Bei der KNA werden Kosten und Nutzen, ausgedrückt in Geldwerten, verglichen. Diese Art der Analyse ist noch nicht sehr weit verbreitet, da die Methodik noch in der Entwicklung ist. |
| Analyse der Kostenminimierung | In Fällen, in denen die zu vergleichenden Technologien in Bezug auf Nutzen und Risiken gleichwertig sind, kann eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt werden, um einen Vergleich der Kosten pro Behandlungsverlauf zu ermöglichen. Die bevorzugte Wahl ist die Behandlung, die bei gleichen Ergebnissen die geringsten Kosten verursacht. |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf EuNetHTA (2016, S. 209) .

Im Zusammenhang mit der Einführung einer kosteneffektiven Gesundheitstechnologie in einem Gesundheitssystem müssen die Entscheidungsträger auch die finanziellen und organisatorischen Folgen der Einführung dieser Technologie verstehen. Um diese Art von Informationen zu erhalten, wird im Rahmen des HTA-Bewertungsprozesses eine Budget-Impact-Analyse (BIA) durchgeführt. Die BIA umfasst in der Regel die folgenden Aspekte:

* Merkmale des Gesundheitssystems im Geltungsbereich
* voraussichtliche Nutzung und Auswirkungen der neuen Technologie
* Größe der Zielpopulation
* zu erwartende Veränderungen in der Behandlungslandschaft und ihre Auswirkungen auf die Kosten der Versorgung, einschließlich allgemeiner, krankheitsbezogener Kosten

**Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit einer Technologie ist ihre Fähigkeit, eine gewünschte Wirkung zu erzielen, wenn sie unter idealen Bedingungen (z. B. im Rahmen einer klinischen Prüfung) eingesetzt wird. Sie ist nicht zu verwechseln mit der Wirksamkeit, die die gleiche Fähigkeit bei der Anwendung in der klinischen Routine beschreibt.

Die Analyse ist besonders relevant für Entscheidungsträger, die die Erschwinglichkeit neuer Gesundheitsmaßnahmen bewerten müssen (Sullivan et al., 2014) .

#### Vergleichende klinische Nutzenbewertung

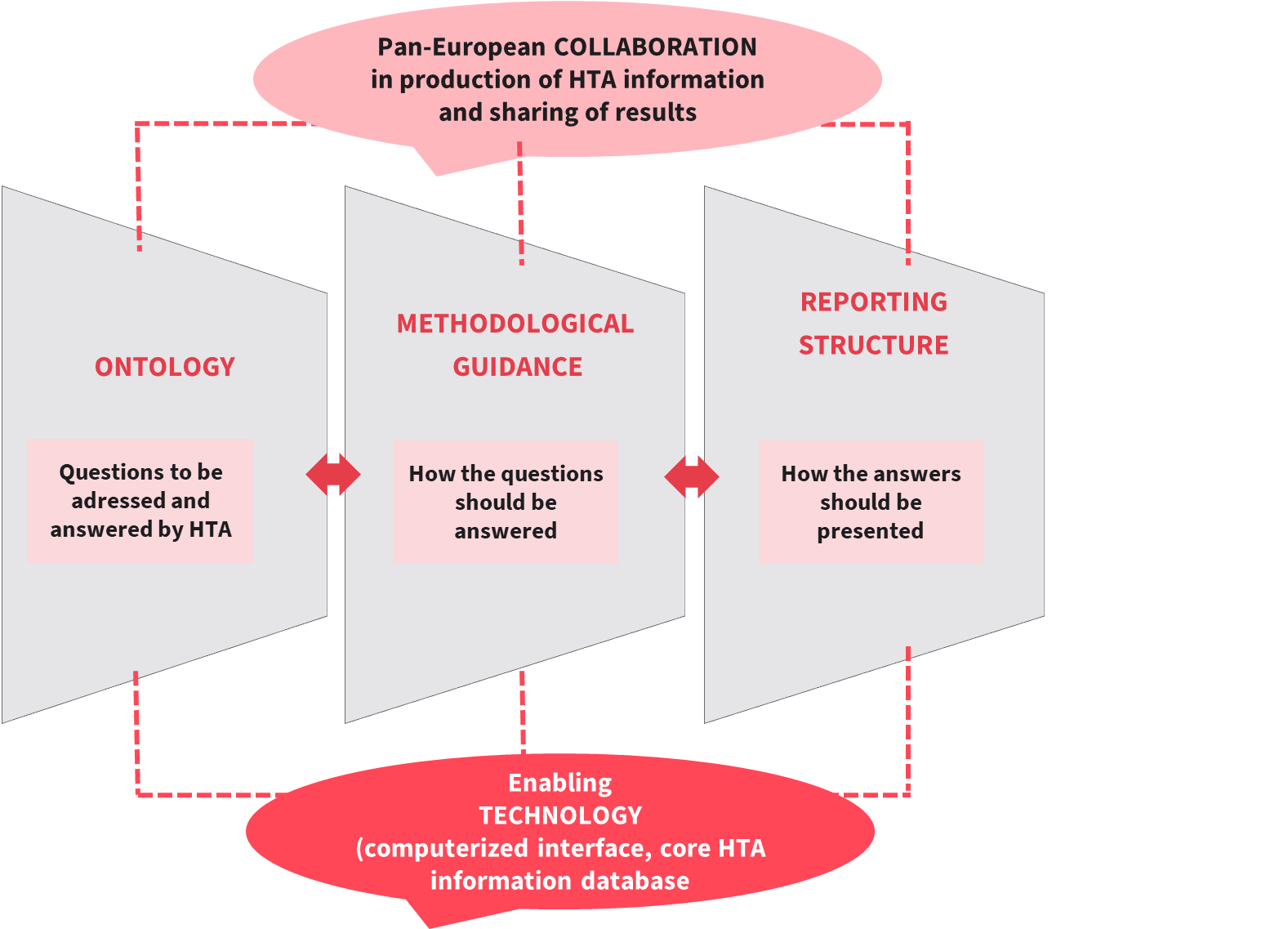
Ein Eckpfeiler eines jeden HTA in verschiedenen Ländern und HTA-Mandaten ist die Bewertung der klinischen **Wirksamkeit** und Effektivität einer neuen Technologie im Vergleich zur bestehenden Standardversorgung**.** Bei der Bewertung sollten in erster Linie die für die Patienten wichtigsten Gesundheitsergebnisse (z. B. Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) verglichen werden; EuNetHTA, 2016, S. 140) . Alle Länder betrachten randomisierte, kontrollierte klinische Kopf-an-Kopf-Studien (RCT) als die zuverlässigste und wissenschaftlich robusteste Datenquelle (Angelis et al., 2018) .

### Das HTA-Kernmodell

Das HTA-Kernmodell wurde von EUnetHTA mit finanzieller Unterstützung durch die Europäische Union entwickelt (EuNetHTA, 2016). Es stellt einen Rahmen für die länderübergreifende und nationale HTA-Zusammenarbeit bei der Erstellung und dem Austausch von HTA-Informationen dar und kann als Referenzpunkt für modernes HTA dienen. Es dient der "vollständigen Bewertung von diagnostischen Technologien, medizinischen und chirurgischen Eingriffen, Arzneimitteln und Screening-Technologien" (EuNetHTA, 2016, S. 3) . Das Modell umfasst drei HTA-Bausteine:

1. HTA-Bewertungselemente als umfassende Liste von Fragen, die in HTA zu behandeln sind
2. Best-Practice-Anleitung für die Methodik zur Beantwortung der Fragen
3. Das Standardformat für die Darstellung der Ergebnisse

Das HTA-Kernmodell

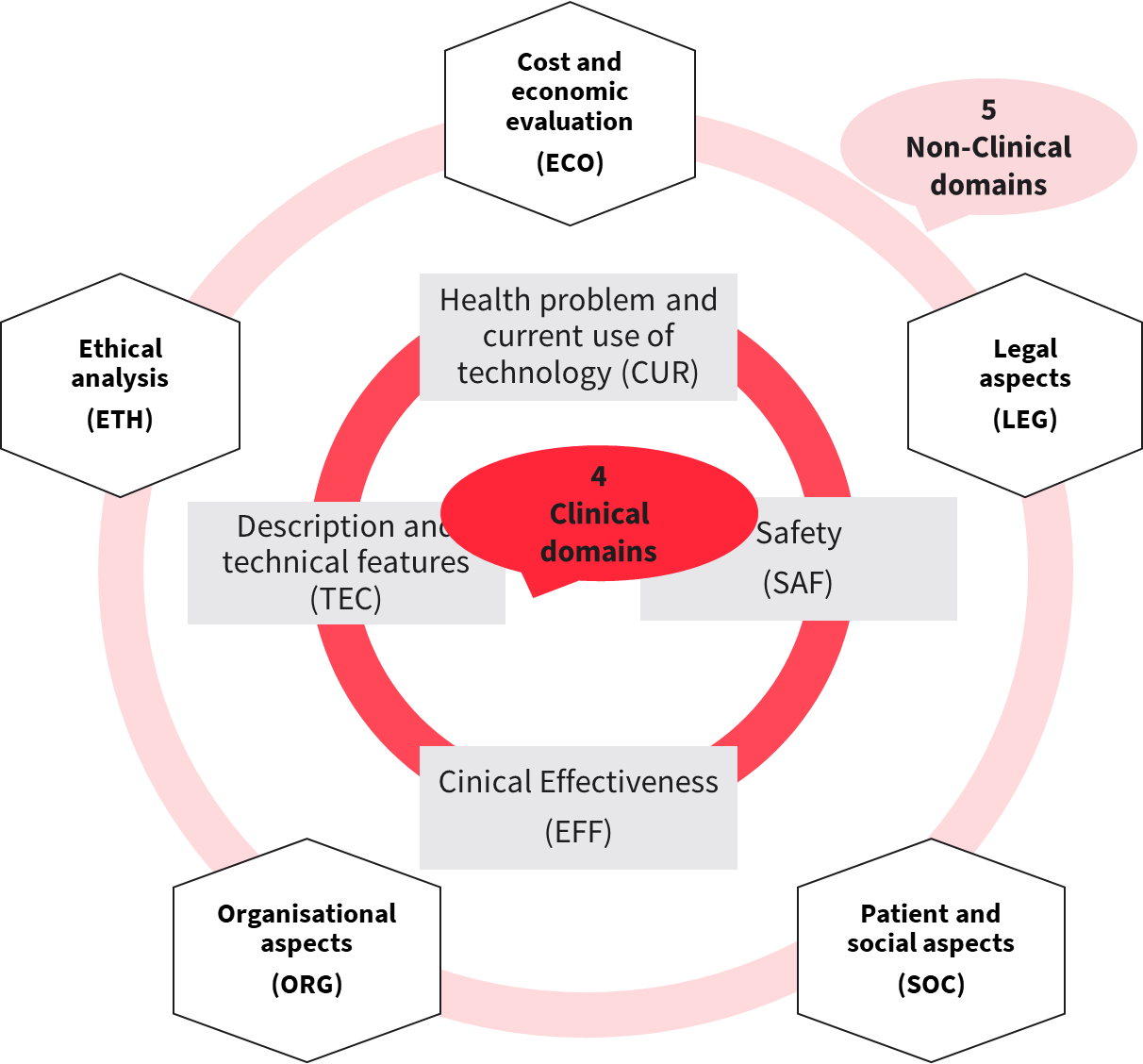


Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf EuNetHTA (2016, S. 6) .

Um eine umfassende Bewertung aller Kernelemente einer neuen Technologie zu ermöglichen, ist das HTA-Kernmodell in neun Bereiche gegliedert. Die Bereiche 1-4 sind klinische Bereiche, die Bereiche 5-9 sind nicht-klinische Bereiche (EuNetHTA, 2016).

1. **Gesundheitsproblem und derzeitige Nutzung der Technologie (CUR)** fasst wesentliche Hintergrundinformationen zusammen (z. B. Zielpopulation, Krankheitsmerkmale, derzeitige Behandlung und geplante Nutzung).
2. **Beschreibung und technische Merkmale der Technologie (TEC)** analysieren relevante Technologiemerkmale, um die Technologie von Vergleichsprodukten zu unterscheiden, einschließlich der erforderlichen Investitionen, Werkzeuge, Schulungen und Informationen, die für die Nutzung erforderlich sind.
3. **Die Sicherheit (SAF)** untersucht unbeabsichtigte oder schädliche Auswirkungen auf Patienten und Umwelt sowie das Risikomanagement.
4. **Die klinische Wirksamkeit (EFF)** analysiert die Wirksamkeit und Effektivität der neuen Technologie, einschließlich des Ausmaßes des gesundheitlichen Nutzens und Schadens auf der Grundlage von Gesundheitsergebnissen wie Mortalität, Morbidität, funktionelle Aspekte und Zufriedenheit der Patienten sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.
5. **Die Kosten- und Wirtschaftlichkeitsbewertung (ECO)** liefert Vergleiche alternativer Maßnahmen im Hinblick auf Kosten, Gesundheitsergebnisse und wirtschaftliche Effizienz.
6. **Die ethische Analyse (ETH)** befasst sich mit den sozialen und moralischen Aspekten, die mit der betreffenden Technologie verbunden sind, wie z. B. Gerechtigkeit und Gleichberechtigung, Respekt für Personen und ethische Konsequenzen der HTA-Bewertung selbst.
7. **Organisatorische Aspekte (ORG)** analysieren verschiedene Aspekte in Bezug auf Ressourcen, Prozesse, Management und Erbringung von Pflegeleistungen unter Verwendung der neuen Technologie auf der Ebene der Patienten, der Leistungserbringung und des Gesundheitssystems.
8. **Patienten- und Sozialaspekte (SOC)** erfassen die Sichtweisen von Patienten, Leistungserbringern und gesellschaftlichen Gruppen zur Belastung durch die Krankheit, zu den Erfahrungen mit der Standardversorgung und zu den Erwartungen an die neue Technologie sowie zum spezifischen Informations- und Kommunikationsbedarf.
9. **Rechtliche Aspekte (LEG)** befassen sich mit Regeln und Vorschriften, die bei der Einführung der neuen Technologie zu berücksichtigen sind (z. B. Autonomie und Datenschutzrechte der Patienten, Gleichberechtigung beim Zugang, Haftung und Marktregulierung ).

HTA-Kernmodell-Bereiche



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf EuNetHTA (2016, S. 7) .

Die Bedeutung der einzelnen Bereiche für die Ergebnisse der HTA-Bewertungen ist sehr unterschiedlich. In einer Analyse, die sich auf drei hauptsächlich klinische, wirksamkeitsorientierte europäische Länder (Deutschland, Italien und Frankreich) bezog, wurde festgestellt, dass die klinischen Bereiche (CUR, TEC, SAF und EFF) für die HTA-Bewertungsergebnisse weitaus relevanter sind als die fünf nicht-klinischen Bereiche (ECO, ETH, ORG, SOC und LEG). Allein der Bereich der klinischen Wirksamkeit (EFF) war für die nationalen HTA-Entscheidungen ausschlaggebend (Giuliani et al., 2018) .

Das HTA-Kernmodell ist ein zentrales Ergebnis der von der EU finanzierten EUnetHTA-Initiative, die 2009 ins Leben gerufen wurde und schließlich den Weg für die formelle Verabschiedung einer neuen EU-Verordnung über HTA im Dezember 2021 ebnete (Europäisches Parlament, 2021)

Die neue Verordnung soll ab Januar 2025 in Kraft treten, mit Umsetzungsschritten ab 2022. Sie wird letztlich die bisherige freiwillige und Opt-in-Zusammenarbeit zwischen den EU-Mitgliedstaaten im Bereich HTA ersetzen, die auf EUnetHTA basiert. Dieser formale und verbindliche Rahmen für die europaweite Zusammenarbeit wird drei Schlüsselbereiche regeln:

1. Gemeinsame klinische Bewertung neuer Gesundheitstechnologien und Erstellung von klinischen Bewertungsberichten
2. Gemeinsame wissenschaftliche Konsultationen zwischen HTA-Stellen und Unternehmen zur Optimierung der Datengenerierung
3. Zusammenarbeit bei der Identifizierung von neuen Technologien (Horizon Scanning)

Wichtig ist, dass die Zuständigkeit der Mitgliedstaaten für die Verwaltung ihrer Gesundheitsdienste erhalten bleibt. Jedes Land behält die Verantwortung für die Entscheidung über die Abdeckung, die Preisgestaltung und die Erstattungshöhe neuer Technologien. Somit bleibt HTA in den einzelnen Ländern ein wichtiger Faktor für die Entscheidungsfindung in der lokalen Gesundheitspolitik, indem die Ergebnisse der gemeinsamen Arbeit in ausgewählten Bereichen, wie oben aufgeführt, vollständig genutzt werden.

Die neue EU-Verordnung über HTA verspricht eine effizientere Nutzung der Ressourcen, indem sie Doppelarbeit bei den klinischen Aspekten von HTA vermeidet, die HTA-Qualität stärkt und letztlich den Zugang zu innovativen Arzneimitteln und medizinischen Technologien verbessert (Europäische Kommission, 2021) .

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte die beiden Schlüsselsegmente der Bereiche des HTA-Kernmodells.

*klinische Bereiche*

*nicht-klinische Bereiche*

2. HTA kann angewendet werden ...

* ... nur in der Phase vor der Markteinführung einer Innovation.
* *... über den gesamten Lebenszyklus eines Produkts.*
* ... für alle Entscheidungen, mit Ausnahme von Desinvestitionsentscheidungen.

## Innovationserträge und Kosten-Nutzen-Analyse

Bei den Innovationserträgen geht es im Wesentlichen um die Frage, ob eine Investition in eine Innovation ihr Geld wert ist. Um zu untersuchen, ob sich eine Maßnahme im Gesundheitswesen im Vergleich zu anderen Alternativen lohnt, wenden Wirtschaftswissenschaftler die Kosten-Nutzen-Analyse an. Dabei handelt es sich um eine vergleichende Bewertung, bei der sowohl die Kosten als auch der damit verbundene Nutzen von Interventionen in Form ihres Geldwerts ausgedrückt werden. Eine Voraussetzung für die Anwendung dieser Form der wirtschaftlichen Bewertung ist die präzise und unvoreingenommene Bewertung der Kosten und des Nutzens, die in monetären Werten ausgedrückt werden und mit einer Gesundheitsmaßnahme verbunden sind. Die Zuweisung eines monetären Werts für den gesundheitlichen Nutzen (wie z. B. eine längere Überlebensdauer) erfolgt in der Regel durch Erhebungen zur **Zahlungsbereitschaft** (WTP) oder **diskrete Auswahlexperimente** (DCE); York Health Economics Consortium, 2021)was aus methodischer Sicht sehr anspruchsvoll und herausfordernd ist. Die wissenschaftlichen Schwierigkeiten bei der Quantifizierung von Gesundheitsergebnissen in monetären Werten führen dazu, dass die CBA in der Gesundheitstechnologiebewertung nicht in großem Umfang eingesetzt wird (EuNetHTA, 2016) . In diesem Abschnitt werden wir die Innovationserträge aus zwei verschiedenen Blickwinkeln untersuchen:

**Diskretes Auswahlexperiment**

Dabei handelt es sich um eine quantitative Forschungsmethode, mit der die bevorzugte Wahl der Interessenvertreter aus mehreren alternativen Optionen ermittelt werden kann, wobei jede Option unterschiedliche Eigenschaften einer Gesundheitstechnologie aufweist (York Health Economics Consortium, 2021) .

**Bereitschaft zu zahlen**

Dies ist der monetäre Wert, der einem gesundheitlichen Nutzen (z. B. zusätzlich gewonnene Lebensjahre) zugeordnet werden könnte.

1. Perspektive des Gesundheitssystems
2. Perspektive der Industrie

### Erträge aus pharmazeutischen und medizintechnischen Innovationen aus der Sicht des Gesundheitswesens

Es ist weithin anerkannt, dass Innovationen in der pharmazeutischen und medizinischen Technologie den Patienten und der Gesellschaft Vorteile bringen, indem sie die Lebenserwartung erhöhen und die Lebensqualität und -produktivität durch wirksame Krankheitsprävention und -behandlung verbessern (Wamble et al., 2019) . Gleichzeitig sind diese Vorteile mit Kosten verbunden: Der medizinisch-technische Fortschritt treibt die Gesundheitskosten in die Höhe. Dazu gehören sowohl direkte medizinische Kosten als auch indirekte Kosten (wie Einkommensverluste aufgrund fehlender Arbeitstage oder früherer Tod).

Der Ertrag von Investitionen in die Gesundheitsversorgung misst das Verhältnis zwischen Gesundheitsausgaben und Ergebnissen entweder aus der Perspektive des gesamten Gesundheitssystems oder für bestimmte Gesundheitszustände (Luce et al., 2006) . Es wurde intensiv geforscht, um zu bewerten, ob der Nutzen medizinischer Interventionen ihre Kosten übersteigt.

Cutler und McClellan (2001) untersuchten beispielsweise, ob der Nutzen von Innovationen bei fünf verschiedenen Erkrankungen (Herzinfarkte, Säuglinge mit niedrigem Geburtsgewicht, Depressionen und Katarakte) die mit ihrem Einsatz verbundenen Kosten übersteigt. Auf der Grundlage ihrer Bewertung, bei der ein längeres Leben sowie eine bessere Lebensqualität und eine höhere Lebensproduktivität als Nutzenkompositum herangezogen wurden, zeigte sich, dass der geschätzte Nutzen bei den ausgewählten Krankheiten tatsächlich größer ist als die Kosten. Die nachstehende Tabelle enthält weitere Beispiele.

Beispiele für die Kapitalrendite bei historischen Innovationen

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Medizinischer Zustand | Innovation  (Historische Beispiele) | Rentabilität der Investition (ROI)  ($ Gewinn für jeden zusätzlich ausgegebenen $) |
| Herzinfarkt | Neue thrombolytische Therapie (rt-PA) vs. übliche Behandlung  Koronarangioplastie (PTCA) plus Stenting vs. PTA allein | $4  $1.42 |
| Typ-2-Diabetes | Behandlung mit Lipidsenkern (Statinen) bei Patienten ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung | $7-$31 |
| Schlaganfall | Neue Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel) vs. Aspirin zur Vorbeugung eines erneuten Schlaganfalls | $6 |
| Brustkrebs | Strahlentherapie nach der Operation vs. alleinige Operation | $5.24 |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Luce et al. (2006) .

Auf der Grundlage dieser Analyse führte jeder zusätzliche Dollar, der im Jahr 2000 in den USA im Vergleich zu 1980 ausgegeben wurde, zu einem Gesundheitsgewinn im Wert von 1,55 bis 1,94 Dollar, der je nach den betrachteten Bedingungen erheblich variierte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass "der Wert der verbesserten Gesundheit der US-Bevölkerung im Jahr 2000 im Vergleich zu 1980 die zusätzlichen Gesundheitsausgaben im Jahr 2000 im Vergleich zu 1980 deutlich überwiegt" (Luce et al., 2006, S. 146) .

Neuere Debatten über die Frage, ob der Nutzen medizinischer Interventionen ihre Kosten übersteigt, konzentrieren sich auf Krebs. Der Grund dafür sind die hohen und ständig steigenden Kosten der Krebsbehandlung. So sind die Kosten für die Krebsbehandlung in den USA von 125 Milliarden Dollar im Jahr 2010 auf voraussichtlich 208,9 Milliarden Dollar im Jahr 2020 gestiegen (National Cancer Institute, 2022) .

Im Jahr 2009 entfielen allein auf Krebsmedikamente 40,5 Milliarden Dollar, wovon ein Anteil von 76 Prozent auf Medikamenteninnovationen entfallen könnte, die nach 1995 auf den Markt kamen (Lichtenberg, 2014) . Auf der anderen Seite führten diese Ausgaben zu einem erheblichen gesundheitlichen Nutzen für die Bevölkerung.

Die Analyse von Lakdawalla et al. (2010) zeigt, dass die Lebenserwartung von Krebspatienten in den USA zwischen 1988 und 2000 um vier Jahre gestiegen ist. Die monetäre Bewertung dieser Überlebensgewinne wurde in einem durchschnittlichen WTP von 322.000 $ ausgedrückt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass durch die verbesserte Krebsbehandlung 23 Millionen zusätzliche Lebensjahre gewonnen wurden, was einem gesellschaftlichen Wertzuwachs von 1,9 Billionen Dollar entspricht.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen steht auch die Analyse von Lichtenberg (2014)die einen Rückgang der altersbereinigten Krebssterblichkeit um 13,8 Prozent im Zeitraum 2000-2009 feststellt, der hauptsächlich auf pharmazeutische Innovationen und Innovationen in der diagnostischen Bildgebung zurückzuführen ist. Lichtenberg (2014) kommt zu dem Schluss, dass der soziale Wert, der durch die Verringerung der Krebssterblichkeit aufgrund pharmazeutischer und medizinischer Innovationen geschaffen wird, sehr hoch ist und die Kosten bei weitem überwiegt: Wenn man bedenkt, dass eine einprozentige Verringerung der Krebssterblichkeit einen Geldwert von 500 Milliarden Dollar hat (Murphy & Topel, 2006) , würde sich der finanzielle Wert, der sich aus der Innovation von Krebsmedikamenten ergibt, auf 4 Billionen Dollar belaufen, während die Kosten für neue Krebsmedikamente weniger als ein Prozent der durch sie ermöglichten Wertschöpfung ausmachen würden.

Während diese Art von Analysen die Botschaft zu untermauern scheint, dass Innovationen im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Technologien deutlich mehr wert sind als die Kosten, die sie für die Gesundheitssysteme verursachen, gibt es immer noch eine wissenschaftliche und politische Debatte über die Abgrenzung ihres Nutzens von anderen Gesundheitsleistungen und darüber, ob die Preise angesichts begrenzter Ressourcen im Gesundheitswesen gerechtfertigt sind (Schnog et al., 2021) .

### Messung der Kapitalrendite von pharmazeutischen Innovationen

Während die dynamische Entwicklung von Wissenschaft und Technologie die Grenzen dessen, was Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik an Nutzen für Gesellschaft und Patienten bringen können, immer weiter verschiebt, brauchen die Unternehmen ausreichende finanzielle Erträge aus ihren Investitionen, um die Nachhaltigkeit des Geschäftsmodells zu erhalten. Um die Rentabilität von Investitionen in pharmazeutische Innovationen zu messen, bewerten Wirtschaftsanalysten die durchschnittlichen Kosten für die Markteinführung einer Innovation und erstellen Prognosen über die durchschnittlichen Verkaufserlöse dieser Produkte nach ihrer Einführung (Deloitte, 2022) .

**Eigenkapitalrendite**

Diese finanzielle Rentabilitätskennzahl wird berechnet, indem der Gesamtnettogewinn durch das Eigenkapital geteilt wird (Fernando, 2003) .

Aus finanzieller Sicht weist der Pharmasektor attraktive Renditen mit einer vergleichsweise hohen **Eigenkapitalrendite (ROE)** auf (die Zahlen für 2016 liegen bei rund 15 Prozent für Pharma- und 22 Prozent für Biotech-Unternehmen), und die **Nettogewinnmargen** gehören zu den höchsten in der gesamten Branche (rund 18 Prozent für die Biopharmaindustrie insgesamt); Gassmann et al., 2018, S. 20) . Diese Kennzahlen beziehen sich auf das gesamte Geschäft entlang der Wertschöpfungskette, von der Forschung und Entwicklung (F&E) bis zum Verlust der Exklusivität, wo die Umsatzerlöse in der Regel durch den Markteintritt von Generika schnell erodieren.

**Nettogewinnspanne**

Dies ist ein Indikator für das Ausmaß des Gewinns aus dem Verkauf nach Berücksichtigung der Betriebskosten und der Gemeinkosten (Murphy, 2007) .

..

Betrachtet man speziell die pharmazeutische Forschung und Entwicklung, so ergibt sich für das Jahr 2020 ein globaler Investitionsmarkt von 300 Mrd. USD, der von einer Vielzahl von Akteuren getragen wird, wobei die Biopharmaindustrie den größten Beitrag leistet (ca. 200 Mrd. USD), gefolgt vom öffentlichen und gemeinnützigen Sektor (ca. 75 Mrd. USD), während Risikokapitalfirmen die restlichen 10 % abdecken. Die erwartete finanzielle Rendite von Innovationen in der Pharma- und Medizintechnik ist die wichtigste Triebfeder für Entscheidungen, diese bis zur Markteinführung zu entwickeln (Schlacke, 2022) .

**Interner Zinsfuß**

Diese finanzielle Rentabilitätskennzahl gibt die jährliche Rendite an, die von einer Investition zu erwarten ist. Sie nutzt die Methode der Kapitalwertberechnung, um den Zeitwert des Geldes zu berücksichtigen. In der Finanztheorie bestimmt ein IRR, der größer ist als die Kapitalkosten des Unternehmens, ein rentables Projekt (Fernando, 2003) .

Die Unternehmen wenden ausgefeilte Bewertungs- und Portfoliomanagementtechniken an, um Investitionsentscheidungen für einzelne Vermögenswerte bereits in einem sehr frühen Stadium und während des gesamten FuE-Prozesses zu treffen. Solche Analysen befassen sich mit mehreren miteinander verknüpften Aspekten der Rentabilität (z. B. Umsatzpotenzial, Kosten, Zeit, Entwicklungsrisiken und strategische Eignung).

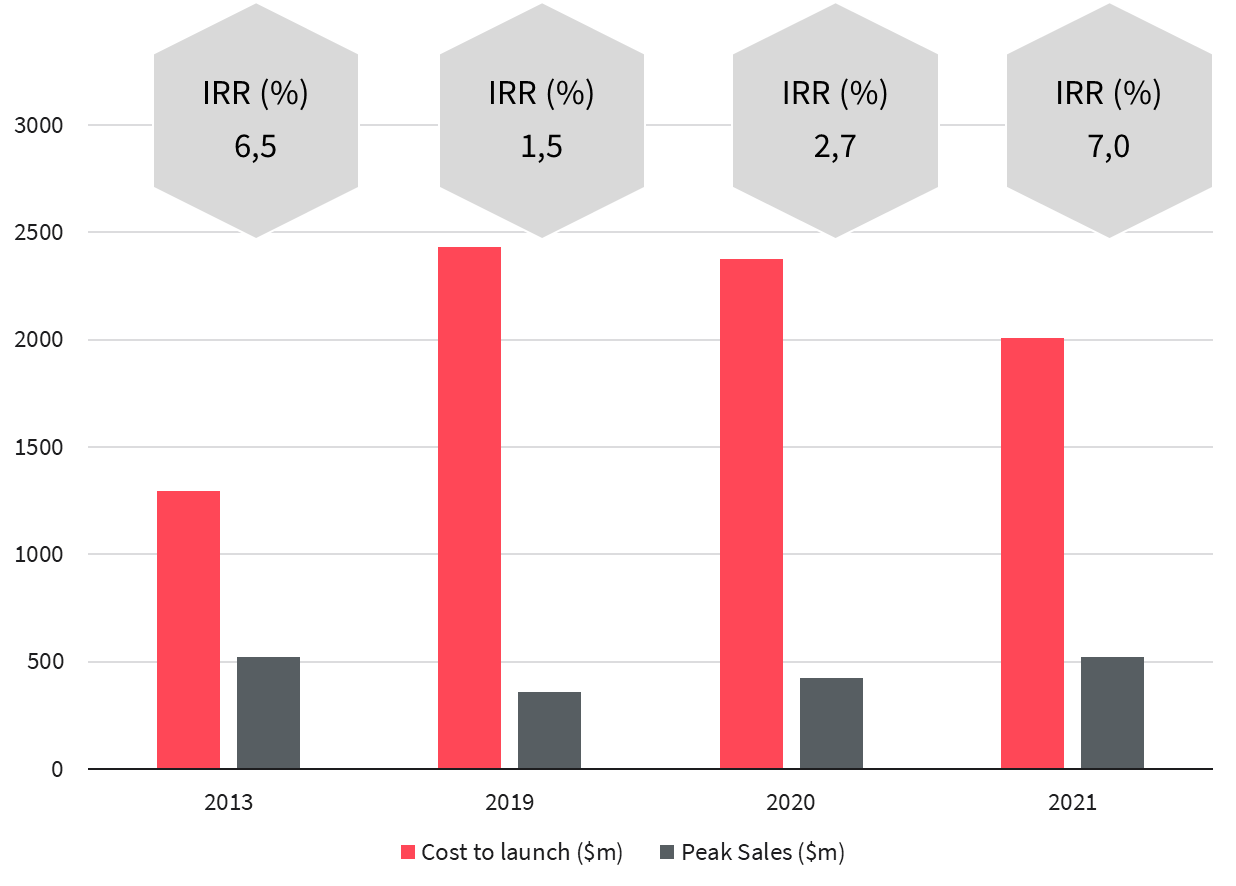
Ein Ansatz zur Messung der Rentabilität pharmazeutischer Innovationen ist die Untersuchung des **internen Zinsfußes (Internal Rate of Return, IRR)**. Im Rahmen dieses Lehrbuchs brauchen wir nicht auf die methodischen Details der Analyse einzugehen. Dies ist eine Frage der Fachausbildung in Finanzanalyse und Planungstechniken. Hier genügt es zu sagen, dass zwei grundlegende Inputs erforderlich sind: die Entwicklungskosten und der erwartete Umsatz für die betrachtete Innovation. Der IRR kann für einzelne Vermögenswerte, Portfolios oder sogar für den gesamten Industriesektor berechnet werden, wobei Durchschnittswerte für Kosten und Umsatz zur Modellierung des IRR verwendet werden (Deloitte, 2022).

Betrachten wir ein Beispiel für die Bewertung der finanziellen Rentabilität von pharmazeutischen Innovationen aus der Sicht der Branche und über einen Zeitraum von mehreren Jahren (Deloitte, 2022) :

* Die Analyse basierte auf einer Kohorte von 15 großen, kleinen und mittelgroßen Pharmaunternehmen und deren Innovationsportfolios in der Spätphase (Produkte, für die die Zulassung beantragt wurde oder die sich in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Entwicklung befinden). Datenanalyse und Berichterstattung decken den Zeitraum 2013-2021 ab und werden jährlich durchgeführt.
* Die durchschnittlichen Kosten für die Entwicklung eines Vermögenswerts bis zur Marktreife betrugen im Jahr 2021 2,006 Mrd. USD. Diese Zahl schließt alle Fehlschläge ein.
* Für das Jahr 2021 wird ein durchschnittlicher Umsatz in Höhe von 521 Mio. $ erwartet, sobald das Medikament auf dem Markt ist. Es ist wichtig zu wissen, dass die Umsatzprognosen auf zukunftsgerichteten Annahmen über die wichtigsten Umsatzfaktoren wie medizinischer Bedarf, Wettbewerbssituation, Preispotenzial usw. beruhen.
* Der interne Zinsfuß im Jahr 2021, der auf diesen Inputs basiert, beträgt 7 Prozent.

Die folgende Abbildung zeigt, wie das Ergebnis der Analyse für 2021 im Vergleich zu den Zahlen der Vorjahre ausfällt.

Rendite der pharmazeutischen Spätphaseninnovation 2013-2021



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Deloitte, (2022) .

Die Abbildung zeigt deutlich, dass die Rendite der pharmazeutischen Innovation aus Sicht der gesamten Branche dynamisch ist und in Abhängigkeit von internen und externen Kontextfaktoren schwankt. Die Besonderheiten der COVID-19-Impfstoffentwicklung und -vermarktung mit hohen Erfolgsquoten und schnellen Entwicklungs-/Zulassungszyklen führten beispielsweise zu höheren Umsatzprognosen, geringeren Entwicklungskosten und einem deutlich höheren IRR als in den Jahren zuvor (Deloitte, 2022) . Es wurde darauf hingewiesen, dass selbst ein IRR von rund 7 Prozent aus rein finanzieller Sicht nur Renditen unter den Kapitalkosten generiert (David et al., 2010) .

Zwar hat jedes Unternehmen seinen eigenen Ansatz für die Zuordnung von Investitionsrenditeniveaus, die der spezifischen Natur des Geschäfts und seinen finanziellen Anforderungen entsprechen, doch gibt es vier typische Rentabilitätsfaktoren für eine pharmazeutische oder medizintechnische Innovation, die proaktiv gesteuert werden müssen (Gassmann et al., 2018) :

1. Die Gesamtkosten der Entwicklung
2. Die Zeit, die benötigt wird, bis eine Innovation den Markt erreicht
3. Die Wahrscheinlichkeit eines technischen Erfolgs
4. Die Qualität der Innovation im Hinblick auf die Erfüllung des medizinischen Bedarfs und den Grad des zusätzlichen Nutzens im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten

Die nachstehende Abbildung zeigt eine Modellierung, die Veränderungen in den aufgeführten Bereichen und ihre Auswirkungen auf die Verbesserung der IRR quantifiziert.

Triebkräfte zur Verbesserung der IRR in der pharmazeutischen Innovation



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf David et al. (2010) .

Die Analyse unterstreicht die Empfindlichkeit des IRR gegenüber internen Maßnahmen des F&E-Managements und die Bedeutung für Unternehmen, Instrumente und Techniken zu nutzen, die es ihnen ermöglichen, mit den inhärenten Unsicherheiten, Risiken und langen Zeithorizonten von Innovationsprojekten umzugehen (Gassmann et al., 2018) .

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Wofür steht die Abkürzung WTP im Zusammenhang mit der Kosten-Nutzen-Analyse?

*Zahlungsbereitschaft*

2. Bitte markieren Sie die richtige(n) Aussage(n). Der IRR ist eine Kennzahl, die Auskunft über welche finanziellen Eigenschaften von Innovationen gibt?

* erwarteter Spitzenumsatz
* Kosten der Entwicklung
* *Rentabilität*
* Umsatzwachstumspotenzial

## 3.3 Auswirkungen von Innovationen auf die Gesundheit der Bevölkerung

Die innovative pharmazeutische und medizintechnische Industrie ist für die Gesellschaft weltweit von entscheidender strategischer Bedeutung. Die Branche leistet auf vielfältige Weise einen Beitrag zur wirtschaftlichen, sozialen und gesundheitlichen Zukunft. Zwei Bereiche sind von besonderer Bedeutung:

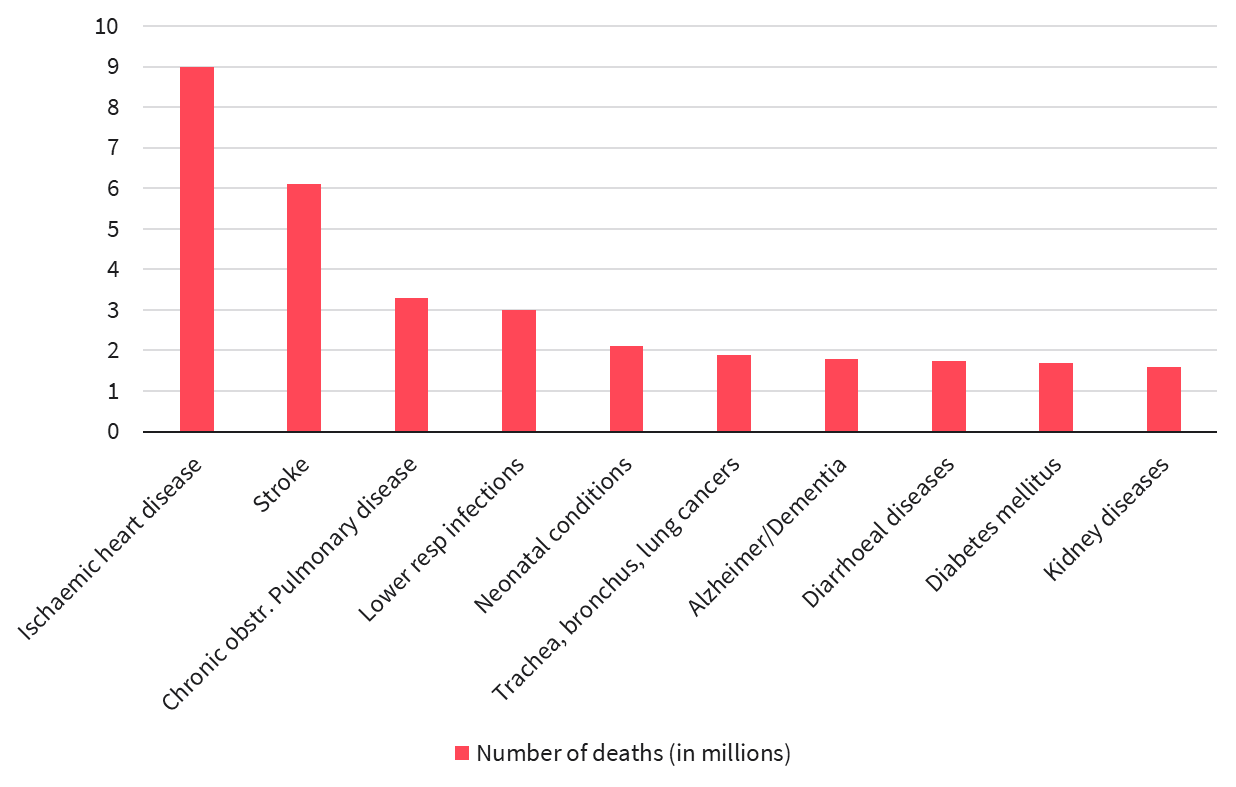
1. **Beitrag zur globalen Gesundheit**: Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO; 1948) ist "Gesundheit ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen." (p. 1). Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik zielen darauf ab, dass Patienten länger und gesünder leben und von einem produktiveren Leben profitieren. Ein kontinuierlicher Strom von Innovationen bei verschreibungspflichtigen Medikamenten, Diagnostika, medizinischen Geräten und medizintechnisch unterstützten chirurgischen Eingriffen hat die Lebenserwartung und Lebensqualität von Millionen von Menschen bei vielen Krankheiten erhöht (Wamble et al., 2019) .
2. **Beitrag zu globalem Wirtschaftswachstum und Handel**: Die pharmazeutische und medizintechnische Industrie schafft wirtschaftlichen Wert durch Beschäftigung, Investitionen in Forschung und Entwicklung sowie Vermarktung und Handel von Arzneimitteln.

In diesem Kursbuch werden wir uns insbesondere mit den Auswirkungen von Innovationen auf die Gesundheit der Bevölkerung befassen. Wie bereits erörtert, wird der gesundheitliche Nutzen einer bestimmten Innovation, insbesondere bei Arzneimitteln, durch eine Analyse der Wirksamkeit und Effektivität der neuen Technologie bewertet und anhand des Ausmaßes des gesundheitlichen Nutzens und Schadens auf der Grundlage von gesundheitlichen Ergebnissen wie Mortalität, Morbidität, funktionalen Aspekten der Patienten, Zufriedenheit und gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen (Angelis et al., 2018) . Beispielsweise wird von einem neuen Medikament in der Onkologie erwartet, dass es den Patienten einen erheblichen Nutzen bringt, entweder in Form einer Erhöhung der Heilungschancen oder einer Verlängerung der Lebensspanne (Verlängerung des Gesamtüberlebens) zusammen mit einer besseren Lebensqualität (Schnog et al., 2021). In diesem Abschnitt untersuchen wir den gesundheitlichen Nutzen von Innovationen über eine einzelne Technologiebewertung hinaus, indem wir eine Krankheits- und Bevölkerungsperspektive einnehmen.

### Globale Krankheitslast und die Rolle von Prävention und Behandlung

Die medizinische Wissenschaft beschreibt etwa 30.000 verschiedene Krankheiten (Fischer & Breitenbach, 2020, S. 17)aber nur 10 von ihnen sind für 55 Prozent der 55,4 Millionen Todesfälle weltweit im Jahr 2019 verantwortlich (WHO, 2020).

Führende Todesursachen 2019 weltweit



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf WHO (2020).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihre lebensbedrohlichen Komplikationen wie Schlaganfall und Herzinfarkt führen nach wie vor die Weltrangliste der tödlichen Krankheiten an, aber auch Infektionskrankheiten, neurologische Erkrankungen, Krebs und Stoffwechselerkrankungen gehören zu den größten Bedrohungen für die Gesundheit der Weltbevölkerung (WHO, 2020). Die Verteilung und Rangfolge der Krankheiten variiert von Land zu Land. In Ländern mit niedrigem Einkommen und in ländlichen Gebieten stellt beispielsweise Durchfallerkrankungen ein bedeutendes Problem für die öffentliche Gesundheit dar, während in den USA Krebs die zweithäufigste Todesursache ist und nur von ischämischen Herzerkrankungen übertroffen wird (American Cancer Society, 2022) .

Nicht ganz oben auf der Liste, aber aus Sicht der öffentlichen Gesundheit sehr wichtig, sind die 6.000-8.000 bekannten seltenen Krankheiten, die nur eine kleine Anzahl von Menschen pro Krankheit betreffen, aber insgesamt etwa 6-8 Prozent der Weltbevölkerung (Gammie et al., 2015) . Seltene Krankheiten können schwerwiegend und lebensbedrohlich sein und haben erhebliche Auswirkungen auf Familien und Gesellschaften. Weniger als 10 Prozent der Patienten mit seltenen Krankheiten erhalten eine krankheitsspezifische Behandlung (Melnikova, 2012) .

#### Anwendung von Innovationen in Prävention und Behandlung

Ausgehend von der richtigen Diagnose gibt es zwei Hauptansätze für die Bereitstellung von Gesundheitsdienstleistungen: Prävention und Behandlung. Was bedeuten sie genau?

**Die Prävention** zielt darauf ab, den Ausbruch einer bestimmten Krankheit zu verhindern. Die Primärprävention zielt darauf ab, eine Krankheit zu verhindern, bevor sie überhaupt auftritt. Ein Beispiel ist die Immunisierung (Impfung) gegen Infektionskrankheiten wie COVID-19. Die Sekundärprävention zielt darauf ab, das Fortschreiten einer bereits aufgetretenen Krankheit aufzuhalten oder zu verlangsamen. Ein Beispiel dafür ist die tägliche Einnahme einer Mischung aus Medikamenten wie niedrig dosiertem Aspirin, Betablockern, Diuretika und Statinen, um schwere Komplikationen einer ischämischen Herzerkrankung zu verhindern ( ).

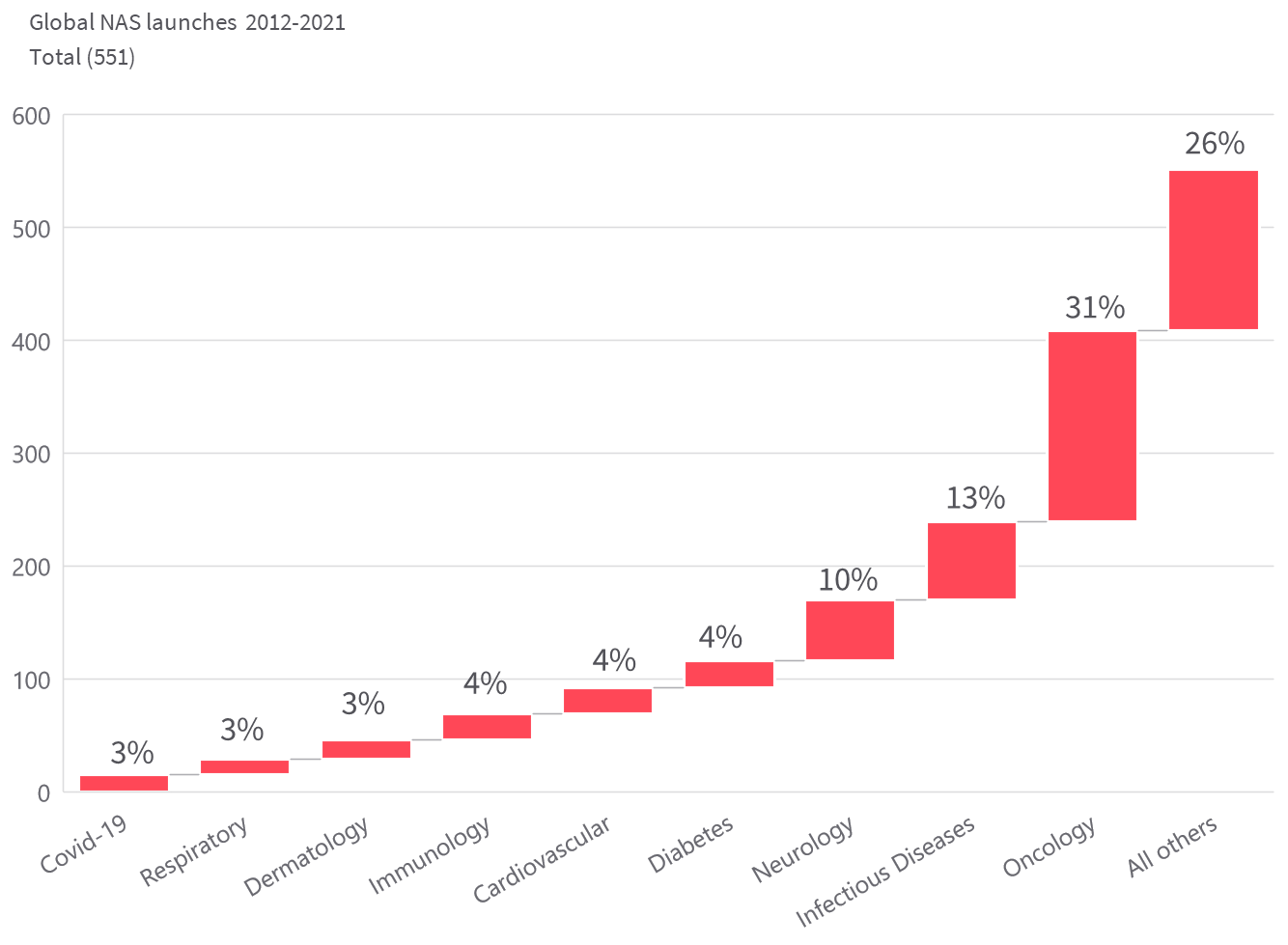
**Die Behandlung** zielt darauf ab, die Krankheit positiv zu beeinflussen, wenn sie bereits aufgetreten ist. Die kausale Therapie zielt darauf ab, die eigentliche Ursache der Krankheit zu beseitigen. Ein Beispiel ist die Behandlung einer bakteriellen Infektion mit keimempfindlichen Antibiotika. Die symptomatische Therapie zielt darauf ab, die Anzeichen und Symptome einer bestehenden Krankheit zu verringern, ohne die Ursache selbst zu beeinflussen. Ein Beispiel hierfür ist die Einnahme einer Nitro-Glycerin-Kapsel, um die Schmerzen eines Herzinfarkts zu lindern, der durch eine ischämische Herzerkrankung verursacht wurde.

Sowohl Vorbeugung als auch Behandlung sind notwendige und ergänzende Bestandteile eines umfassenden Konzepts für die medizinische und pharmazeutische Versorgung. Möglicherweise müssen auch kausale und symptomatische Therapie kombiniert werden, um die Symptome zu kontrollieren, bis die Ursache der Krankheit beseitigt ist.

### Der Beitrag der pharmazeutischen Innovationen zur globalen Gesundheit

Innovationen in der Pharmazie und der Medizintechnik zielen auf die größten Todesursachen der Welt, aber auch auf immer seltenere Krankheiten und spezielle Bevölkerungsgruppen, die durch Fortschritte in der Molekulargenetik und Biotechnologie behandelt werden. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die pharmazeutischen Innovationen, die in den letzten zehn Jahren auf den Markt gekommen sind, gegliedert nach Therapiebereichen.

Weltweite Markteinführung neuer Wirkstoffe 2012-2021



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf IQVIA (2022b).

Von 2012 bis 2021 wurden insgesamt 551 neue Wirkstoffe (NAS) für Patienten bereitgestellt, wobei 2021 ein Rekordjahr für Neueinführungen darstellt (84 neue NAS, darunter acht COVID-19-Impfstoffe). In den letzten 20 Jahren wurden weltweit mehr als 880 pharmazeutische Innovationen auf den Markt gebracht. Während pharmazeutische Innovationen eine breite Palette von Therapiegebieten und Indikationen abdecken (was das Engagement der Branche für die Verbesserung der globalen Gesundheit unterstreicht), stellt die **Onkologie** mit rund 170 Neueinführungen in den letzten zehn Jahren den wichtigsten Schwerpunktbereich dar. Mit einem Anteil von mehr als 30 Prozent an allen neuen Medikamenten, die in diese Kategorie fallen, ist sie der bei weitem führende Innovationsbereich in der Pharmazie. Dies wird durch einen Blick in die Pipelines der Industrie unterstrichen: Von den mehr als 6.000 laufenden Entwicklungsprojekten im Jahr 2021 machen Onkologie-Projekte einen Anteil von 37 Prozent aus (2.226 Projekte; IQVIA, 2022b) . Aufgrund der Bedeutung der Onkologie als Schlüsselbereich für pharmazeutische Innovationen verdient sie eine genauere Betrachtung, wobei der Beitrag pharmazeutischer Innovationen zu den gesundheitlichen Ergebnissen von Krebspatienten besonders im Fokus steht.

#### Onkologie als führender Bereich der pharmazeutischen Innovation

Unter verschiedenen Gesichtspunkten ist die Onkologie der führende Bereich der pharmazeutischen Innovation: in Bezug auf die Anzahl der Pipeline-Projekte in Forschung und Entwicklung, die Anzahl der beteiligten Unternehmen, die Höhe der Investitionen und die Anzahl der neu auf den Markt gebrachten Medikamente (IQVIA, 2022a) . Warum ist das so? Werfen wir einen Blick auf die wesentlichen Faktoren, die die Onkologie ausmachen. Insgesamt sind es drei Faktoren, die einen attraktiven Bereich für Pharmaunternehmen darstellen.

Erstens ist **der medizinische Bedarf** an der Krebsbekämpfung sehr hoch und wird voraussichtlich weiter steigen. Nimmt man alle Krebsarten zusammen, so ist etwa einer von sechs Todesfällen weltweit auf eine Form von Krebs zurückzuführen. Schätzungen gehen davon aus, dass im Jahr 2020 mehr als 18 Millionen neue Krebsfälle auftreten und etwa 10 Millionen Menschen an Krebs sterben werden. Aufgrund des Wachstums und der Alterung der Weltbevölkerung sowie ungesunder Verhaltensweisen und Lebensstile (Tabakkonsum, Übergewicht, Infektionen) wird die weltweite Belastung durch Krebs voraussichtlich weiter ansteigen und bis 2040 28 Millionen neue Krebsfälle und 16 Millionen Krebstote erreichen (American Cancer Society, 2022) .

Die zweite Phase ist die **Erfindungsphase der Innovation**, in der wissenschaftliche Durchbrüche in der Molekularbiologie und Gentechnologie neue Therapien ermöglichen. Das Arsenal der pharmazeutischen Innovationen zur Krebsbekämpfung hat sich durch die Entwicklung der Biotechnologie in den letzten Jahrzehnten verändert. Viele Innovationen in der Onkologie nutzen die Immunologie und präzise Biomarker als wissenschaftliche Grundlagen. Beispiele für moderne therapeutische Strategien sind:

* adoptive Zelltherapien (CAR-T),
* Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC),
* onkolytische Virentherapien,
* Impfstoffe,
* Immun-Checkpoint-Modulatoren, und
* Stoffwechsel-Immuntherapie.

Es würde den Rahmen dieses Kursbuchs sprengen, die wissenschaftlichen und klinischen Hintergründe dieser bahnbrechenden neuen Therapien zu erläutern. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass sie gezieltere, oft personalisierte Behandlungen bieten, die die körpereigenen Abwehrmechanismen nutzen, um Tumorzellen viel spezifischer und wirksamer anzugreifen, als dies in der Vergangenheit möglich war. (Watzek, 2022, S. 68) .

Die dritte Phase ist die **Phase der Übernahme und Umsetzung der Innovation**. Der Onkologiemarkt hat eine hohe kommerzielle Attraktivität. Aufgrund der hohen Nachfrage in Verbindung mit den hohen Preisen für pharmazeutische Innovationen werden die weltweiten Ausgaben für Krebsmedikamente im Jahr 2021 185 Milliarden US-Dollar erreichen, wobei 74 Prozent aus sieben Ländern mit hohem Einkommen (USA, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien und Japan) stammen. Das weitere Wachstum wird durch die kontinuierliche Einführung neuer Produkte mit einem Tempo von etwa 20 pro Jahr vorangetrieben und dürfte bis 2026 300 Milliarden Dollar übersteigen (IQVIA, 2022a) . Da der Gesamtmarkt für verschreibungspflichtige Medikamente im Jahr 2026 voraussichtlich 1,4 Billionen Dollar erreichen wird (Evaluate, 2020)wird der Anteil der Krebsmedikamente auf mehr als 20 Prozent geschätzt.

Die hohen Kosten dieser Therapien haben jedoch eine breite öffentliche Debatte ausgelöst. Für viele verschreibungspflichtige Krebsmedikamente liegen die Therapiekosten in den USA beispielsweise bei über 100.000 Dollar jährlich (American Cancer Society, 2022) . Die Rechtfertigung der Arzneimittelpreise zur Deckung der Forschungs- und Entwicklungskosten der Hersteller wird von vielen nicht mehr als stichhaltiges Argument akzeptiert, da angesichts der finanziellen Zwänge im Gesundheitswesen selbst in Ländern mit hohem Einkommen die Verfügbarkeit und gerechte Verteilung von Krebsmedikamenten beeinträchtigt werden könnte (Schnog et al., 2021).

Wie wirkt sich die pharmazeutische Innovation in der Onkologie auf die Gesundheit der Patienten aus? Die geeignetste Messgröße für die Analyse der Auswirkungen von Innovationen auf aggregierter Bevölkerungsebene ist die Krebstodesrate (Mortalitätsrate). Andere gebräuchliche Messgrößen sind neue Krebsdiagnosen (Inzidenz) und die Lebensspanne seit der Diagnose (Überlebensraten); American Cancer Society, 2022) .

Nehmen wir die USA als Beispiel: Die gesamte altersbereinigte Krebstodesrate ist zwischen 1991 und 2019 um 32 Prozent gesunken (von 215 Krebstodesfällen pro 100.000 Menschen auf 146) , was auf veränderte Rauchgewohnheiten, eine frühere Diagnose und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen ist. Dieser Rückgang bedeutet, dass es von 1991 bis 2019 etwa 3,5 Millionen weniger Todesfälle durch alle Krebsarten gibt, was hauptsächlich mit dem Rückgang der Todesfälle durch die vier häufigsten Krebsarten (Lunge, Dickdarm, Mastdarm und Brust) zusammenhängt; Amerikanische Krebsgesellschaft, 2022) Seit 1975 ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient, bei dem Krebs diagnostiziert wurde, fünf Jahre oder länger überlebt, um 41 Prozent gestiegen. Der Beitrag der pharmazeutischen Innovationen zu den verbesserten Überlebensraten wird als sehr signifikant angegeben: 73 Prozent (Watzek, 2022, S. 68) .

Eine kürzlich durchgeführte Analyse mit Daten aus 36 Ländern und 19 Krebsarten hat bestätigt, dass die Krebssterblichkeit im Jahr 2015 stark umgekehrt mit der Zahl der zwischen 2006 und 2010 auf den Markt gebrachten onkologischen Arzneimittelinnovationen korreliert ist: Die Sterblichkeit wurde um 8,4 Prozent gesenkt. Es wird prognostiziert, dass die Auswirkungen zwischen 2015 und 2020 noch deutlicher ausfallen werden (9,9 %; Lichtenberg, 2018) .

Um dies in die richtige Perspektive zu rücken, behaupten andere Autoren, dass die Auswirkungen pharmazeutischer Innovationen auf die Verringerung der Krebssterblichkeit überschätzt werden und die Fortschritte vor allem auf präventive Maßnahmen wie die Änderung der Rauchgewohnheiten, eine frühere Krebsdiagnose und eine bessere Organisation der Versorgung zurückzuführen sind. Dies wird durch eine Analyse der wichtigsten klinischen Studien in der Onkologie und der Zulassungsinformationen unterstrichen (Schnog et al., 2021) . Die meisten zugelassenen Medikamente zeigten nur begrenzte Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (OS). Während ein Krebsmedikament das Gesamtüberleben um mindestens vier bis fünf Monate verlängern sollte, konnten viele neue Medikamente nur eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um höchstens drei Monate nachweisen, und weniger als 50 Prozent der zugelassenen Medikamente erfüllten die definierten Schwellenwerte für einen bedeutenden klinischen Nutzen nicht. Derartige Analysen können dazu beitragen, die gesundheitspolitische Debatte über eine faire Preisgestaltung für einzelne Arzneimittelinnovationen in der Onkologie weiter anzuheizen, anstatt den Nutzen für die Gesundheit der Bevölkerung im Allgemeinen in Frage zu stellen. Darüber hinaus können sie allgemeine Verbesserungen in der Art und Weise auslösen, wie solche Arzneimittel entwickelt, zugelassen und auf den Märkten eingeführt werden.

#### Beitrag der pharmazeutischen Innovation zur weltweiten Lebenserwartung

**Lebenserwartung bei der Geburt**

Sie gibt das durchschnittliche Sterbealter einer Person an, die in einem bestimmten Jahr geboren wurde. Die Kennzahl ist ein Ausdruck für die Gesamtsterblichkeit in einer bestimmten Bevölkerung.

Die Lebenserwartung bei der Geburt ist ein wichtiger Indikator für die Messung der Leistungsfähigkeit eines Gesundheitssystems. Im Jahr 1960 lag die Lebenserwartung bei der Geburt weltweit bei nur 53 Jahren. Seitdem haben sich die Gesundheitssysteme weiterentwickelt, und auch der pharmazeutische und medizintechnische Fortschritt in der Gesundheitsversorgung hat sich fortgesetzt. Diese Entwicklung war eine treibende Kraft für die deutliche Verlängerung der weltweiten Lebenserwartung um 20 Jahre, die 2019 bei 73 Jahren lag (Die Weltbank, 2021). In jüngster Zeit ist die weltweite Lebenserwartung in den letzten 20 Jahren um mehr als sechs Jahre gestiegen (WHO, 2022a) .

Insgesamt hat sich die Lebenserwartung in den Industrieländern in den letzten 100 Jahren mehr als verdoppelt und wird voraussichtlich weiter steigen (Watzek, 2022, S. 26) . Dies ist auf die Verbesserung von Umweltfaktoren wie Hygiene und Ernährung, vor allem aber auf die Verfügbarkeit einer besseren Gesundheitsversorgung zurückzuführen. Arzneimittel spielen in diesem Zusammenhang eine Schlüsselrolle. Verfügbare Analysen deuten darauf hin, dass 73 Prozent des Anstiegs der Lebenserwartung zwischen 2000 und 2009 in 30 Entwicklungsländern und Ländern mit hohem Einkommen der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) auf innovative Arzneimittel zurückzuführen sind (Watzek, 2022, S. 26).

Beitrag der pharmazeutischen Innovationen zur Erhöhung der Lebenserwartung in 30 OECD-Ländern 

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Watzek (2022, S. 26).

### Der Beitrag der Medizintechnik zur globalen Gesundheit

Medizinische Technologien in Form von medizinischen Geräten, Ausrüstungen, Diagnostik, Bildgebung und eHealth-Anwendungen sind wesentliche Bestandteile aller Stufen der Gesundheitsversorgung - Primär-, Spezial-, Notfall- und Notfallversorgung. Ihr Beitrag zur Verbesserung der Gesundheit durch Screening und Früherkennung von Krankheiten, weniger invasive Verfahren und wirksame Behandlungen (von Prothesen bis zu Strahlentherapien) ist offensichtlich. Im Rahmen dieses Kursbuchs werden wir nicht zu tief in dieses weite Feld eindringen, aber wir werden Beispiele für Medizintechnik nennen, die in den verschiedenen Phasen der Krebsbehandlung eingesetzt wird (AdvaMed, n.d.) :

1. Risikobewertung: Gentests für Brustkrebs, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Krebs anzeigen
2. Diagnostische Tests zur Früherkennung von Krebs: Test auf humane Papillomaviren (HPV) zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken
3. Diagnostische Tests oder bildgebende Verfahren zur Feststellung des Vorhandenseins und der Art von Krebs: Mammographie bei Brustkrebs
4. Diagnostische Tests oder bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Wiederauftretens oder der Schwere der Krebserkrankung: Magnetresonanztomographie (MRT) bei Brustkrebs
5. Diagnostische Tests zur Auswahl der Therapie der Wahl: Polymerase-Kettenreaktion (PCR) Test auf Leukämie
6. Behandlungen zur Entfernung oder Schrumpfung eines ganzen Tumors, zur Bekämpfung von Tumorzellen oder zur Linderung von Krebsschmerzen: Strahlentherapie oder minimal-invasive Chirurgie
7. Diagnostische Tests zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung und des Wiederauftretens von Krebs: Test auf carcinoembryonales Antigen (CEA) für mehrere Krebsarten
8. Technologien zur Bewältigung von Behandlungsnebenwirkungen und zur Verbesserung der Lebensqualität von Krebspatienten, einschließlich der Versorgung am Lebensende: Kompressionsvorrichtung für Lymphödeme oder Strahlentherapie bei Krebspatienten mit anhaltenden Schmerzen

Eine angemessene Krebsversorgung stützt sich auf Medizintechnik, Chirurgie und Arzneimittel, und alle drei sind wichtige Faktoren für die Erzielung von Vorteilen für die Gesundheit der Bevölkerung, wie oben erläutert. Lichtenberg (2014) bietet Einblicke in den relativen Beitrag, den vier Arten medizinischer Innovationen zu dem 13,8-prozentigen Rückgang der Krebssterblichkeitsrate in den USA für alle bösartigen Krebsarten im Zeitraum 2000-2009 geleistet haben. Bei den vier in der Studie berücksichtigten Arten handelte es sich um Innovationen in den Bereichen Arzneimittel, Bildgebung, Strahlentherapie und Chirurgie.

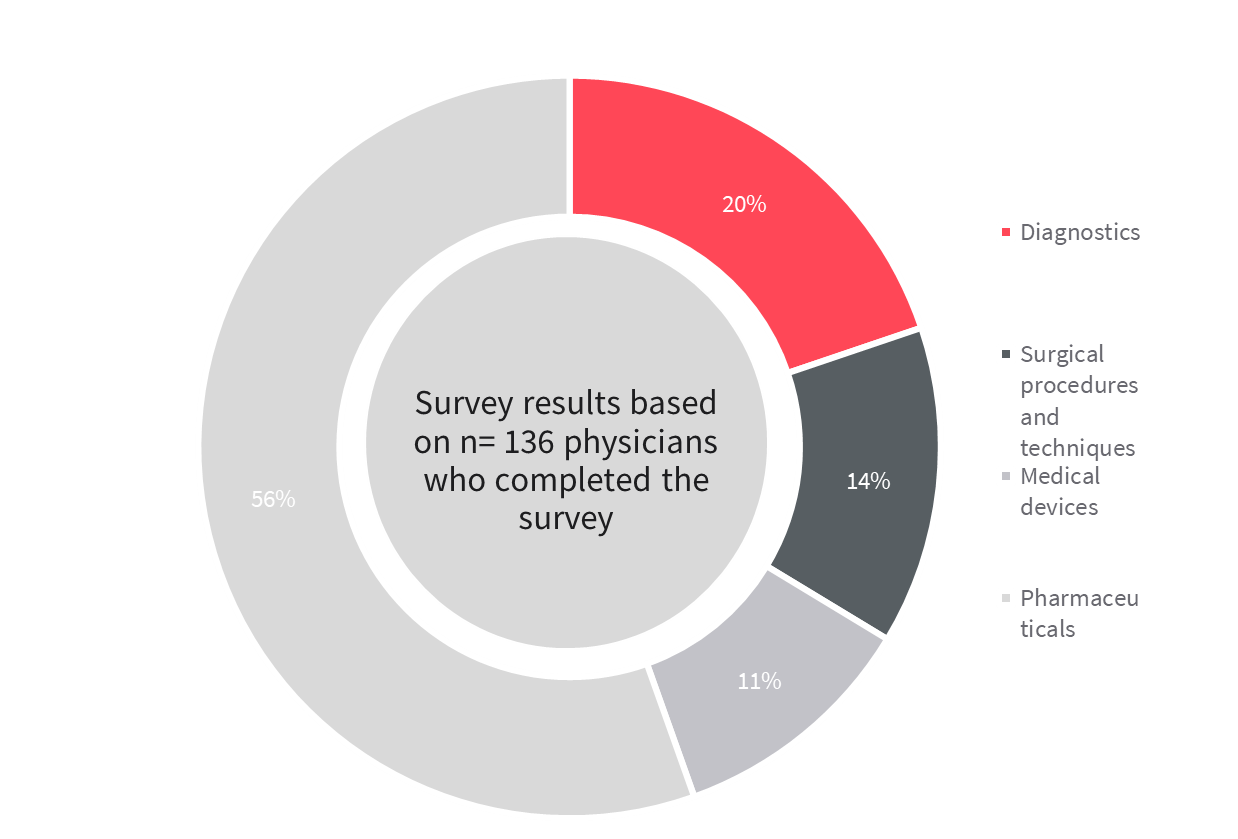
Die Analyse basierte auf längsschnittlichen (jährlichen) Beobachtungsdaten zu Krebsbehandlungen und -ergebnissen aus etwa 60 US-Krebsbehandlungszentren. Er stellte fest, dass pharmazeutische Innovationen mit schätzungsweise 8 Prozent (60 Prozent Beitragsanteil) bei weitem den größten Beitrag zum Rückgang der Gesamtsterblichkeit leisteten. Danach folgten Innovationen im Bereich der Bildgebung mit einem geschätzten Anteil von 4 Prozent (29 Prozent Beitrag). In dieser Analyse wurde kein signifikanter Einfluss von Innovationen in den Bereichen Bestrahlung und Chirurgie auf die Krebssterblichkeitsraten festgestellt, was möglicherweise auf methodische Schwierigkeiten bei der Erfassung des Effekts zurückzuführen ist. Abgesehen von einem geringen Beitrag der niedrigeren Inzidenzrate (1,2 %) konnte fast der gesamte Zuwachs an Krebsüberlebensraten den pharmazeutischen und bildgebenden Innovationen zugeordnet werden.

Über die Onkologie hinaus wurden die Auswirkungen von Pharmazeutika und Medizintechnik auf die Gesundheit der US-Bevölkerung im Zeitraum 1990-2015 mit einem anderen methodischen Ansatz untersucht, nämlich auf der Grundlage einer repräsentativen Umfrage unter Ärzten (Wamble et al., 2019) . Als Krankheiten wurden die acht Erkrankungen ausgewählt, die in den USA die größte Belastung durch Mortalität und Morbidität darstellen (hier in absteigender Reihenfolge der Bedeutung):

1. ischämische Herzkrankheit;
2. Krebs in der Luftröhre, den Bronchien oder der Lunge;
3. Brustkrebs;
4. AIDS/HIV;
5. zerebrovaskuläre Erkrankungen;
6. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD);
7. Depression; und
8. Diabetes.

Die Umfrageteilnehmer wurden gebeten, auf der Grundlage von mindestens 15 Jahren klinischer Erfahrung ihre Meinung über den relativen Anteil von vier Kategorien medizinischer Innovationen (Arzneimittel, Medizinprodukte, Diagnostik und chirurgische Verfahren) an der Gesamtreduzierung von Mortalität und Morbidität in den letzten 20 Jahren für jede Erkrankung abzugeben. Wie die nachstehende Abbildung zeigt, werden pharmazeutische Innovationen erneut als wichtigste Triebkraft für die Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung bei allen Krankheiten angesehen, während diagnostische Technologien den zweitgrößten Beitrag leisten, gefolgt von chirurgischen Eingriffen und medizinischen Geräten.

Relative Wichtigkeit der Innovationskategorien



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Wamble et al. (2019) .

Obwohl diese Analyse auf einer subjektiven Einschätzung beruht und einige andere Einschränkungen aufweist, bieten die Ergebnisse eine ergänzende Perspektive auf die Auswirkungen von Pharmazeutika und medizinischen Technologien auf die Gesundheit der Bevölkerung und stehen im Einklang mit alternativen Ergebnissen, die auf einer objektiven Datenanalyse basieren.

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Die Sekundärprävention zielt darauf ab, das *Fortschreiten einer bereits eingetretenen Krankheit aufzuhalten oder zu verlangsamen.*

2. Die allgemeine, altersbereinigte Krebstodesrate in den USA ist von 1991 bis 2019 um ...

* ... 12 Prozent.
* *...* 22 Prozent.
* *... 32 Prozent.*
* ... 42 Prozent.

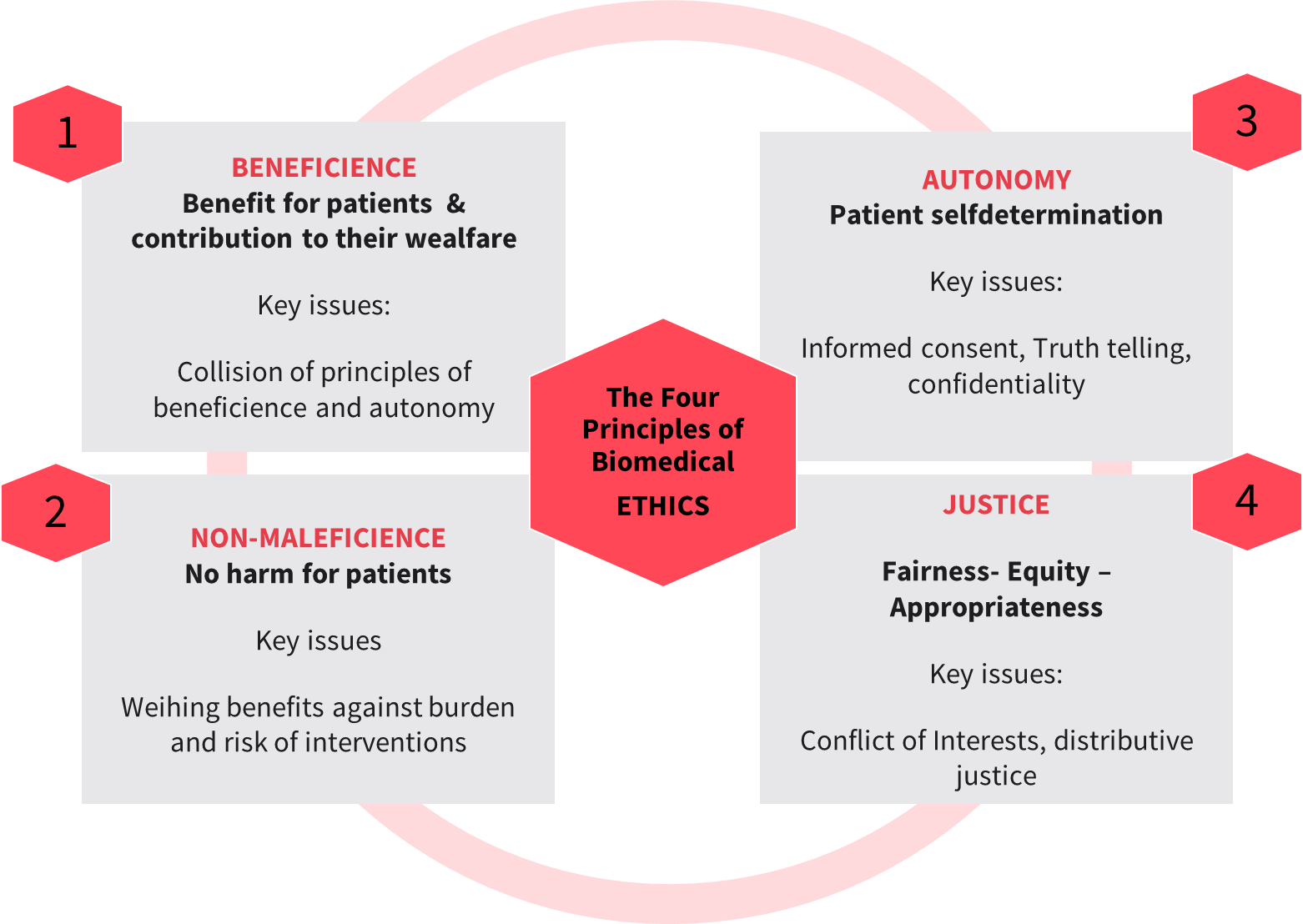
## 3.4 Ethische Fragen und Herausforderungen

Unser gesamtes gesellschaftliches Leben basiert auf moralischen Werten und Normen, und diese prägen auch den Kontext, in dem Gesundheitstechnologien eingesetzt werden. Patienten und ihre Familien, Leistungserbringer im Gesundheitswesen, Entscheidungsträger in der Gesundheitspolitik und der Industrie sowie die Gesellschaft sind moralischen Herausforderungen und Fragen ausgesetzt, die mit der Einführung und Nutzung von Pharma- und Medizintechnologien einhergehen.

### Biomedizinische Ethik

Ethik ist ein weit gefasster Begriff, der sich auf allgemeine moralische Normen zur Orientierung und Bewertung der Lebensführung bezieht. Einige dieser Normen bestimmen das Erbe der gemeinsamen Moral der Menschheit über alle Kulturen und Religionen hinweg (nicht töten oder anderen schaden usw.), während andere eine besondere Moral darstellen, die für bestimmte Kulturen, Religionen und Berufe gilt (der Verhaltenskodex von Ärzteorganisationen, der Verantwortlichkeiten, Berufsstandards und Ideale definiert). In diesem Zusammenhang hat sich die biomedizinische Ethik, die auf das Gesundheitswesen anwendbar ist, zu einer Ethik der Forschung, der öffentlichen Gesundheit, der Organisation und der Klinik entwickelt. Die Grundprinzipien der Ethik sind Wohltätigkeit, Nicht-Maliziät, Autonomie und Gerechtigkeit. Die ersten beiden sind in den Schriften des antiken Arztes Hippokrates verwurzelt ("helfen und nicht schaden"), während sich die Grundsätze der Autonomie und Gerechtigkeit im Laufe der Jahrhunderte weiterentwickelt haben. Diese vier Grundsätze bilden das Fundament der biomedizinischen Ethik in unserer modernen Welt (Varkey, 2021) .

Die vier Grundsätze der biomedizinischen Ethik



Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Varkey (2021) .

Der Grundsatz der Wohltätigkeit in der Gesundheitsfürsorge geht darüber hinaus, den Patienten nicht zu schaden (was im Wesentlichen Non-Maleficence bedeutet): Es ist die Verpflichtung, durch die Gesundheitsfürsorge zu ihrem Wohl und Nutzen beizutragen. Autonomie bezeichnet das Recht der Patienten, selbst über die Gesundheitsversorgung zu bestimmen, und zwar auf der Grundlage vollständiger Transparenz über ihren Gesundheitszustand und ihre Behandlungsmöglichkeiten. In der klinischen Praxis können Wohltätigkeit und Autonomie ernsthaft miteinander kollidieren, z. B. in einer Situation, in der ein Patient einen potenziell lebensbedrohlichen Eingriff ablehnt.

Die Achtung der Autonomie im Gesundheitswesen beruht auf drei Komponenten:

1. Voraussetzung für einen medizinischen Eingriff oder eine Forschungstätigkeit ist, dass die Patienten in der Lage sind, den Eingriff zu verstehen und eine informierte Entscheidung zu treffen, dass sie umfassend aufgeklärt werden und diese Aufklärung verstehen, und dass sie freiwillig in den vorgeschlagenen Eingriff einwilligen.
2. Die Gesundheitsdienstleister sagen dem Patienten die Wahrheit über die Krankheit, die Prognose und die Behandlungsmöglichkeiten.
3. Die Vertraulichkeit stellt sicher, dass keine Gesundheitsdaten von Patienten ohne deren Zustimmung an Dritte weitergegeben werden. Im Zeitalter der Digitalisierung von Gesundheitsdaten und der weit verbreiteten Nutzung droht die Vertraulichkeit zu erodieren.

Schließlich wird der Grundsatz der Gerechtigkeit mit seinem Gebot, Patienten fair und gerecht zu behandeln und die Ressourcen des Gesundheitswesens angemessen zu verteilen, oft mit begrenzten Ressourcen, der Notwendigkeit, Prioritäten zu setzen, und dem Interessenkonflikt zwischen den Akteuren des Gesundheitswesens konfrontiert (Varkey, 2021) . Vor diesem Hintergrund werden wir einige der wichtigsten ethischen Fragen und Herausforderungen im Zusammenhang mit Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik untersuchen. Es erscheint angemessen, sie entlang der beiden Schlüsselphasen des modernen Innovationskonzepts zu unterteilen, wie sie bereits eingeführt wurden (Barlow, 2017) :

1. Die Entstehungs-/Erfindungsphase: Forschung und Entwicklung
2. Die kommerzielle Verwertungsphase: Markteinführung und Kommerzialisierung

#### Ethische Fragen in der Erfindungsphase

Bevor Innovationen auf den Markt kommen, müssen sie an Tieren und Menschen getestet werden (sowohl an gesunden Freiwilligen als auch an Patienten, die an der Krankheit leiden, gegen die die zu prüfende Technologie gerichtet ist). Ethische Erwägungen im Zusammenhang mit der Abwägung des Nutzens und der Risiken für die Probanden, Fragen im Zusammenhang mit der freien und informierten Zustimmung, Interessenkonflikten zwischen den verschiedenen Beteiligten und Fragen der Fairness (Eaton, 2007) .

Ethische Fragen im F&E-Prozess

|  |  |
| --- | --- |
| Ethischer Grundsatz | Ethische Fragen in F&E |
| Wohltätigkeit  Nicht-Malefizium | Voreingenommenheit bei der Abwägung von Risiko und Nutzen vor Beginn der Versuche am Menschen  Nichteinhaltung von Studienprotokollen oder Überwachungsanforderungen zum bestmöglichen Schutz der an einer Studie teilnehmenden Personen und zur Gewährleistung der Integrität und Zuverlässigkeit der Daten  Die Verzerrung der Dateninterpretation, die Veröffentlichung der regulatorischen Wirksamkeit, die Sicherheit und die angemessene Nutzung von Innovationen |
| Autonomie | Versäumnis, die Studienteilnehmer vollständig über alle potenziellen Folgen zu informieren (einschließlich des Risikos einer Schädigung und des Erhalts einer unwirksamen Therapie [Placebo] als Teil der Studienpopulation) und eine wirklich informierte und freiwillige (freie) Zustimmung zu erhalten  Verletzung der Privatsphäre von Patienten durch Nichteinhaltung der Vertraulichkeit von Diagnose, Datenerfassung und Studienteilnahme |
| Justiz | Interessenkonflikte mit Experten für akademische Forschung und klinische Studien in Bezug auf Vertraulichkeit, Finanzierung, Veröffentlichung, Studiendesign und Datenauswertung  Voreingenommenheit bei der Auswahl von Arzneimitteln für die Entwicklung, die kommerzielle Aspekte gegenüber dem medizinischen Bedarf bevorzugt  Ungerechtfertigte oder fehlende Entschädigung für Verletzungen, die in klinischen Forschungseinrichtungen erlitten wurden, und unangemessene Nachbetreuung von Patienten nach Abschluss der Studie |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Eaton (2007) .

#### Ethische Fragen in der Einführungs- und Vermarktungsphase

Sobald sie auf dem Markt sind, können pharmazeutische und medizintechnische Innovationen einen erheblichen Einfluss auf das Leben eines Patienten haben und manchmal den Unterschied zwischen Leben und Tod, Gesundheit und Behinderung ausmachen (Eaton, 2007) . In dem Maße, in dem Innovationen in die Patientenversorgung einfließen, sehen sich die Angehörigen der Gesundheitsberufe, die Leistungserbringer und die Gesundheitsindustrie in erster Linie mit ethischen Fragen im Zusammenhang mit der Verteilungsgerechtigkeit konfrontiert: fairer Zugang zu Innovationen und ethische Fragen im Zusammenhang mit Marketing und Vertrieb.

Ethische Fragen bei der Kommerzialisierung

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ethischer Grundsatz | Ethische Fragen  Industrie Gesundheitssystem | |
| Wohltätigkeit  Nicht-Malefizium | Unvoreingenommene Arzneimittelinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe über Nutzen, Risiken und angemessene Verwendung der neuen Technologie  Gewährleistung einer angemessenen Sicherheitsüberwachung nach dem Inverkehrbringen | Unvoreingenommene klinische Bewertung des medizinischen Zustands, der Behandlungsoptionen und -ziele, Nutzen/Risiko-Bewertung einschließlich Überlegungen zur Lebensqualität nach der Behandlung |
| Autonomie |  | Achtung der Rechte und Präferenzen der Patienten in Bezug auf die Behandlungsmethoden und -auswahl |
| Justiz | Interessenkonflikte bei der Preisgestaltung von Produkten, die zu ungleichem Zugang zu Innovationen führen  Höhe der Werbeinvestitionen, um ein Gleichgewicht zwischen Marktschaffung und angemessener Nutzung und Mittelausstattung herzustellen | Interessenkonflikte von klinischen Sachverständigen, verschreibenden Ärzten und wichtigen Meinungsführern in Bezug auf finanzielle Entschädigung durch die Industrie und faire Ausgewogenheit von wissenschaftlicher Datenveröffentlichung und Werbung  Gerechte Verteilung der begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Eaton (2007) und Varkey (2021) .

#### Fragen der Verteilungsgerechtigkeit: Zugang zu Medikamenten in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen

Zwar gibt es in fast jedem Gesundheitssystem ethische Fragen im Zusammenhang mit der gerechten Verteilung des Zugangs und der Finanzierung von Innovationen, doch sind Ungleichheiten in diesem Bereich ein enormes Problem, insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (LMIC), in denen 80 Prozent der Weltbevölkerung leben (Access to Medicine Foundation, 2021) . Jayasree K. Iyer, geschäftsführender Direktor der Access to Medicine Foundation, fasst die Situation wie folgt zusammen: "In den ärmsten Haushalten der Welt sind Medikamente nach wie vor der größte Einzelposten bei den Gesundheitskosten, und der Preis ist oft lähmend. In vielen Fällen sind sie einfach nicht verfügbar. (Stiftung Zugang zur Medizin, 2021, S. 3). Die Pharmaunternehmen sehen sich mit dem ethischen Problem konfrontiert, dass sie keine Verteilungsgerechtigkeit herstellen können, da die Preise für Innovationen auf dem Niveau der Länder mit hohem Einkommen liegen, was zu unerschwinglichen Kosten für die LMIC-Länder führt. In den letzten Jahren wurden Fortschritte erzielt, indem Strategien wie (Schweitzer & Lu, 2018, S. 134-137)

* die Preisgestaltung von Arzneimitteln im Einklang mit der Zahlungsfähigkeit eines Landes und unter Berücksichtigung sozioökonomischer Kontextfaktoren,
* Arzneimittelspendenprogramme für Bevölkerungsgruppen, die finanziell nicht in der Lage sind, zu zahlen, und
* Hilfsprogramme für Patienten, um ihnen bei der Bewältigung ihrer finanziellen Engpässe und anderer Hindernisse beim Zugang zu den benötigten Arzneimitteln zu helfen, häufig in Zusammenarbeit mit lokalen Versicherern und karitativen Partnern.

Laut einer kürzlich durchgeführten Analyse befassen sich jedoch nur acht Unternehmen mit dem Zugang zu Arzneimitteln für alle neuen Produkte, indem sie systematische Prozesse anwenden, und weniger als 50 Prozent der wichtigsten Produkte fallen in den Anwendungsbereich der Zugangsstrategien von Pharmaunternehmen, die darauf abzielen, die Verteilungsgerechtigkeit in ärmeren Ländern zu verbessern (Welthandelsorganisation, 2021) .

Daher sind verstärkte Anstrengungen erforderlich, an denen viele Interessengruppen aus Industrie, Gesundheitspolitik und anderen Organisationen beteiligt sind, um die Situation zu verbessern.

### Ethische Analyse als Teil von HTA

In Anbetracht der Bedeutung der biomedizinischen Ethik bei der Behandlung von Bereichen wie allgemeinen moralischen Fragen, die die Menschenrechte berühren, sozialen und religiösen Überzeugungen und Patientenautonomie, technologie- und akteursspezifischen ethischen Herausforderungen und moralischen Fragen im Zusammenhang mit Gleichheit und Gerechtigkeit ist die Bewertung des ethischen Kontextes pharmazeutischer und medizintechnischer Innovationen ein wesentlicher Bestandteil von HTA (EuNetHTA, 2016) . Der Kern der ethischen Analyse berücksichtigt fünf verschiedene Teilbereiche:

1. Nutzen-Schaden-Gleichgewicht
2. Autonomie
3. Respekt für Personen
4. Gerechtigkeit und Gleichheit
5. Gesetzgebung

Die nachstehende Tabelle enthält eine Aufschlüsselung typischer ethischer Analysebereiche und damit verbundener Fragen im Zusammenhang mit neuen Gesundheitstechnologien.

Schlüsselbereiche der ethischen Analyse im HTA

|  |  |
| --- | --- |
| Bereich der ethischen Analyse | Ausgewählte Themen |
| Nutzen-Schaden-Gleichgewicht | Krankheitslast, Nutzen und Schaden (für Patienten, Angehörige, Organisationen oder die Gesellschaft) bei Einführung oder Nicht-Einführung der Technologie  Unbeabsichtigte oder versteckte Folgen der Technologie und ethische Fragen im Zusammenhang mit der Datengenerierung in Bezug auf Nutzen/Schaden |
| Autonomie | Auswirkungen der Patientenautonomie (insbesondere bei schutzbedürftigen Patienten) auf berufliche Werte, Ethik oder Rollen |
| Respekt für Personen | Auswirkungen auf die Menschenwürde, die moralische, religiöse oder kulturelle Integrität des Patienten und die Privatsphäre |
| Gerechtigkeit und Gleichheit | Zugangsbeschränkungen und Auswirkungen auf die Verteilung der Ressourcen im Gesundheitswesen |
| Gesetzgebung | Auswirkungen auf die grundlegenden Menschenrechte und ethische Herausforderungen, die in den bestehenden Gesetzen und Vorschriften nicht berücksichtigt sind |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf. EuNetHTA (2016) .

Eine solche Analyse ergänzt sowohl den klinischen als auch den nicht-klinischen Bereich des HTA und ermöglicht zusätzlich eine ganzheitliche Betrachtung der Frage, ob eine neue Gesundheitstechnologie für den Einsatz empfohlen werden kann. Während politische Entscheidungen über den Einsatz in der Patientenversorgung in erster Linie von klinischen oder Kostenaspekten bestimmt werden, könnte die ethische Analyse Argumente dafür aufdecken, dass der Einsatz einer neuen Technologie entweder ethisch geboten oder verboten ist (weil sie wichtige ethische Werte oder Normen schützt oder verletzt). In den meisten Fällen wird es kein binäres Ergebnis geben; wahrscheinlicher ist eine Reihe von ethischen Gründen für oder gegen den Einsatz der Technologie. Diese werden als unterstützende Argumente für gesundheitspolitische Entscheidungsträger bei ihren Finanzierungs- und Mittelzuweisungsentscheidungen verwendet (Sandman & Heintz, 2014) .

#### Ethische Fragen zu pharmazeutischen Innovationen in der Onkologie

Im Rahmen einer kritischen Diskussion über die Auswirkungen von Arzneimittelinnovationen in der Onkologie auf die Senkung der Krebssterblichkeit haben Schnog et al. (2021) Einblicke in einige der wichtigsten ethischen Fragen, die sich in diesem Bereich stellen. Ordnet man diese den Prinzipien der biomedizinischen Ethik zu, so ergibt sich folgendes Bild.

Ethische Schlüsselfragen in der Onkologie

|  |  |
| --- | --- |
| Wohltätigkeit und Nicht-Malefizierung | Unklares Nutzen-Schaden-Verhältnis bei vielen neuen Arzneimitteln aufgrund von Problemen mit dem Design klinischer Studien, der Dateninterpretation und dem Mangel an Vertretern für den Einsatz im klinischen Alltag  Schnellverfahren für die behördliche Zulassung setzen Patienten ohne ausreichende Daten einem Medikament aus  Voreingenommenheit bei der Veröffentlichung führt dazu, dass der Nutzen überschätzt und der Schaden unterschätzt wird |
| Autonomie | Unrealistische Erwartungen der Patienten in Bezug auf die Wirkung von Arzneimitteln entstehen durch die direkte Kommunikation der Laienpresse mit den Verbrauchern |
| Justiz | Finanzielle Interessenkonflikte bei allen Beteiligten, wie klinischen Prüfern, Mitarbeitern von Aufsichtsbehörden, Redakteuren wissenschaftlicher Zeitschriften und Autoren von Konsensleitlinien  Die Preisgestaltung von Arzneimitteln entspricht nicht dem tatsächlichen Wert des Medikaments |

Quelle: Ludwig Steindl (2023), basierend auf Schnog et al. (2021).

Basierend auf ihrer Analyse, Schnog et al. (2021) Empfehlungen zur Lösung der Probleme. Sie reichen von der besseren Erkennung der Probleme über die Verbesserung der Qualität der klinischen Forschung, der Zulassung, der Veröffentlichung und der Aufklärung bis hin zu Bündnissen von Interessengruppen für eine angemessene Preisgestaltung für Arzneimittel. Dies könnte als Blaupause für die Verbesserung der gesellschaftlichen Verantwortung für die Überwindung ethischer Probleme im Zusammenhang mit pharmazeutischen und medizintechnischen Innovationen dienen.

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte den biomedizinischen ethischen Grundsatz, der das Recht des Patienten auf Selbstbestimmung über seine medizinische Versorgung begründet.

*Autonomie*

2. Bitte markieren Sie den Bereich, der nicht zu den fünf ethischen Analysebereichen des HTA gehört.

* Gesetzgebung
* Autonomie
* *Zugang zu Arzneimitteln*
* Achtung vor Personen

Zusammenfassung

Eigenschaften wie Wirksamkeit, Nutzen und Kosten von pharmazeutischen und medizintechnischen Innovationen müssen bewertet werden, bevor sie die Patienten erreichen können. In den meisten Ländern nutzen die Akteure der Gesundheitspolitik und die Kostenträger eine Art von Gesundheitstechnologiebewertung (HTA), die von staatlichen oder privat finanzierten HTA-Gremien durchgeführt wird, um Entscheidungen über Kostenübernahme, Finanzierung und Preisgestaltung zu treffen. HTA ist ein multidisziplinärer Prozess der systematischen Bewertung einer Gesundheitstechnologie anhand einer Reihe von klinischen und nicht-klinischen Kernbereichen, wobei der länderspezifische politische, wirtschaftliche und soziokulturelle Kontext die Bewertungstaktiken und -ergebnisse prägt und bestimmt.

Um die Rendite von Innovationen zu messen, ist es (aus Sicht des Gesundheitssystems) von entscheidender Bedeutung zu erkennen, ob Innovationen in der Pharmazie und Medizintechnik der Bevölkerung einen gesundheitlichen Nutzen bringen, der die Kosten wert ist. Aus Sicht der Industrie werden Finanzkennzahlen wie der interne Zinsfuß (IRR) verwendet, um die Rentabilität von Investitionen zu analysieren und den F&E-Prozess bei Bedarf zu ändern.

Die Auswirkungen von Innovationen auf die globale Gesundheit lassen sich in einer Vielzahl von Therapiebereichen und medizinischen Erkrankungen nachweisen. Die weltweite Lebenserwartung ist allein in den letzten 20 Jahren um sechs Jahre gestiegen, was auf einen kontinuierlichen Strom pharmazeutischer und medizintechnischer Innovationen zurückzuführen ist. Die Onkologie hat sich dabei als führend erwiesen, und Innovationen in diesem Bereich haben erheblich dazu beigetragen, die Krebssterblichkeit weltweit zu senken.

Ethische Fragen bei der Entwicklung und Vermarktung von pharmazeutischen und medizintechnischen Innovationen lassen sich nach den biomedizinischen Grundsätzen Benefizialität, Nicht-Malefizialität, Autonomie und Gerechtigkeit klassifizieren. Sie betreffen mehrere Interessengruppen in Gesundheitssystemen, Hochschulen, wissenschaftlichen und Laienmedien, Regulierung und Industrie. Unvoreingenommene Nutzen-Schaden-Bewertung und -Verbreitung, Achtung der Patientenrechte, finanzielle Interessenkonflikte und Fragen der Verteilungsgerechtigkeit sind die wichtigsten Bereiche, in denen ethische Bedenken bestehen.

# Einheit 4 - Umwälzende Innovationen für Pharma und Medizintechnik

**Ziele der Studie**

Nach Abschluss dieser Einheit werden Sie in der Lage sein, ...

...die Auswirkungen disruptiver Innovationen in diesen Bereichen auf den Patienten, die Gesellschaft, die Gesundheitsversorgung und die Wirtschaft analysieren und kritisch bewerten.

... das Grundkonzept der künstlichen Intelligenz und ihre Anwendung im Gesundheitswesen verstehen.

... das Grundkonzept der Blockchain-Technologie und ihre Anwendung im Gesundheitswesen verstehen.

... die grundlegenden Technologien und Anwendungen des 3D-Drucks in der Gesundheitsversorgung verstehen.

# 4. Was sind disruptive Innovationen?

## Einführung

Innovation kann entweder mit Produkt- oder Prozessinnovation in Verbindung gebracht werden. Disruptive Innovationen lösen grundlegende oder radikale Veränderungen bestehender Praktiken aus (Schwill & Reuther, 2021). Diese können zu neuen Märkten und Möglichkeiten führen und etablierte Unternehmen dazu zwingen, erhebliche Marktanteile zu verlieren. Die heutige evidenzbasierte Medizin erfordert jedoch randomisierte, kontrollierte Studien als Teil der klinischen Bewertung neuer Produkte, um deren Vorteile gegenüber etablierten Verfahren und Technologien zu belegen und nachzuweisen. Dies ist eine Voraussetzung dafür, dass eine neue Technologie oder ein neues Verfahren für die Kostenerstattung in Betracht gezogen wird - ohne dies kann es nicht zu einer Unterbrechung kommen. Auf der anderen Seite verzögert dies den Umbruch im Gesundheitssektor, wo er in der Regel nicht so schnell erfolgt wie in anderen Branchen. Außerdem werden disruptive Innovationen oft unterschätzt, bevor sie den Markt erobern (Schwill & Reuther, 2021).

Es ist wichtig zu beachten, dass eine disruptive Innovation nur im Nachhinein als solche bezeichnet werden kann. Das vermeintliche Erfolgspotenzial einer neuartigen Technologie ist kein Garant für eine disruptive Innovation. Die allgegenwärtige Erwähnung der künstlichen Intelligenz (KI) als disruptive Innovation ist ein deutlicher Hinweis auf diesen Fehler. Obwohl KI in der akademischen medizinischen Forschung weit verbreitet ist, gibt es keine Garantie dafür, dass sie auf dem Markt, für den sie gedacht ist, eine Umwälzung bewirken wird (Sounderajah et al., 2021). Die Geschichte der voraussichtlichen Disruption ist so unbeständig wie der Aktienmarkt. Erst im Nachhinein können Innovationen mit Gewissheit als "disruptiv" bezeichnet werden. Ein einziger schwerwiegender Zwischenfall mit einem Patienten in der Phase nach der Markteinführung kann die gesamte Technologie zerstören.

Eine andere Sichtweise auf so genannte disruptive Innovationen konzentriert sich auf deren Ursprung. Auch wenn medikamentenfreisetzende Stents als disruptiv bezeichnet werden, da Studien eine überlegene Prävention von Restenose zeigen, sind sie eher eine inkrementelle Innovation, die auf Bare Metal Stents basiert. Im Gegensatz dazu ersetzten Stents aus blankem Metall die Interventionsmethode der offenen Chirurgie durch einen minimalinvasiven Eingriff und können daher als disruptiv angesehen werden (Sounderajah et al., 2021). Heute werden sowohl Bare-Metal-Stents als auch medikamentenfreisetzende Stents in Kombination mit medikamentenbeschichteten oder unbeschichteten Ballonkathetern verwendet, um eine Restenose zu verhindern - die Entscheidung darüber liegt beim Arzt.

Daher muss der Begriff "disruptive Innovation" im Gesundheitssektor mit Vorsicht verwendet werden. Auch wenn im folgenden Abschnitt vielversprechende Anwendungen vorgestellt werden, ist es wichtig, sie als Innovationen zu verstehen, die in der Zukunft disruptiv sein könnten.

## 4.1 Künstliche Intelligenz in der Medikamentenentwicklung und der assistierten Chirurgie

### Künstliche Intelligenz verstehen

Das Europäische Parlament definiert Künstliche Intelligenz (KI) als "die Fähigkeit einer Maschine, menschenähnliche Fähigkeiten wie logisches Denken, Lernen, Planung und Kreativität zu entwickeln" (Europäisches Parlament, 2021). KI ermöglicht es technischen Systemen, den Input, den sie aus der Umgebung erhalten, zu synthetisieren und einen sinnvollen Output zu erzeugen, um bestimmte Probleme zu lösen oder zielgerichtete Aktionen durchzuführen.

**Künstliche Intelligenz (KI)**

Die KI ahmt die menschliche Intelligenz nach, indem sie eine Reihe von hochmodernen Software-Tools und Netzwerken einsetzt.

KI-Systeme werden mit großen Datensätzen trainiert. Sie können daher Daten verarbeiten, die sie selbst generieren (z. B. durch Sensoren wie eine Kamera) oder die für die Eingabe vorausgewählt wurden, und entsprechend handeln. Mithilfe von Algorithmen analysiert die KI die Eingaben sowie die Folgen möglicher Ausgaben und führt autonom die für ein vordefiniertes Ziel am besten geeignete Aktion aus (Techblog).

Obwohl einfache Formen von KI-Technologien bereits in den 1940er und 50er Jahren entwickelt wurden, haben die letzten Jahre große Fortschritte in dieser Technologie gebracht. Erhöhte Rechenleistung und die Verfügbarkeit großer Daten-Trainingsmengen sowie sich ständig weiterentwickelnde Algorithmen haben allein in den letzten Jahren immer wieder zu Durchbrüchen geführt. Die digitale Transformation unserer Gesellschaft ist ohne KI nicht mehr denkbar.

KI ist daher von zentraler Bedeutung für neue Initiativen zur Forschungsfinanzierung, politische Fahrpläne, Rechtsvorschriften und ethische Überlegungen.

Obwohl die KI bereits in vielen Aspekten unseres Lebens präsent ist, werden neue KI-gesteuerte Technologien unseren Alltag auch in Zukunft prägen. Selbstfahrende Autos und täuschend echt wirkende Sprachgenerierungsmodelle sind nur die Spitze des Eisbergs. KI kann Verbesserungen in den Bereichen Gesundheit, Verkehr, Produktentwicklung und Bildung bewirken. Die folgenden Beispiele sind nur einige davon:

* Robotergestützte Prozessautomatisierung für gefährliche Arbeitsschritte,
* Computer Vision, um autonome Systeme zu entwickeln, die menschliche Aufgaben übernehmen oder sogar übertreffen können,
* Maschinelles Lernen auf der Grundlage statistischer Modelle, die zur Extraktion von Informationen aus großen Datensätzen verwendet werden,
* Verarbeitung natürlicher Sprache (NLP), Analyse geschriebener Texte oder menschlicher Sprache mit digitalen Mitteln, um eine maschinell-menschliche Kommunikation zu ermöglichen,
* Virtuelle Agenten, Kommunikationsschnittstellen, die NLP nutzen, um Kundenbeziehungen zu pflegen.

Die zunehmende Abhängigkeit von KI-Systemen birgt jedoch auch potenzielle Risiken. KI ist in aller Munde und trotz ihrer beeindruckenden Anwendungen sollten ihre Grenzen berücksichtigt werden. Die Verarbeitung beliebiger Eingabedaten zu einem Ausgabewert ist lediglich eine Vorhersage, die auf dem lernenden Datensatz basiert, der unvollständig oder verzerrt sein kann.

## AI in der Arzneimittelentdeckung

In diesem Abschnitt zeigen wir, wie KI derzeit in der Pharmaindustrie eingesetzt wird. Von der Entdeckung, Entwicklung und Umwidmung von Arzneimitteln über die Steigerung der Produktivität bis hin zur Durchführung klinischer Studien - um nur einige Beispiele zu nennen - kann KI die menschliche Arbeitsbelastung verringern und gleichzeitig die Ziele schneller erreichen. Neben der Zukunft der KI in der pharmazeutischen Industrie sprechen wir auch darüber, wie die verschiedenen KI-Tools und -Techniken zusammenwirken, über aktuelle Schwierigkeiten und Lösungen für diese (Paul et al., 2021)

Die Menge der in der Pharmaindustrie digitalisierten Daten hat in den letzten Jahren drastisch zugenommen. Allerdings ist es nach wie vor schwierig, die Daten in Wissen umzuwandeln, um anspruchsvolle klinische Probleme zu lösen. Dies begünstigt den Einsatz von KI, da sie massive Datenmengen mit verbesserter Automatisierung verarbeiten kann (Paul et al., 2021).

#### Vom Labor zum Krankenbett - Einsatz von AI

Abbildung 1 veranschaulicht aktuelle Forschungsfelder der Anwendung von KI für die Entwicklung neuer Medikamente. Sie zeigt eine vielfältige Anwendung von KI, die sowohl organisatorische Aufgaben als auch F&E-Aufgaben umfasst. Der folgende Abschnitt konzentriert sich auf die wichtigsten Aspekte.

Anwendungen von AI in verschiedenen Bereichen



Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf Paul et al. (2021).

#### Entdeckung von Arzneimitteln

Die Entwicklung von Arzneimitteln verläuft, kurz gesagt, wie in Abbildung 2 und KI wurde bei jeder dieser Aufgaben eingesetzt (Mak & Pichika, 2019). Am Anfang steht ein riesiger virtueller chemischer Raum, der eine molekulare topografische Karte bietet, die molekulare Verteilungen und Eigenschaften zeigt. Die Idee hinter diesem chemischen Raum ist es, Positionsdaten über Moleküle zu sammeln und nach bioaktiven Verbindungen zu suchen. KI kann beim virtuellen Screening (VS) helfen, indem sie geeignete Moleküle für weitere Tests im Prozess der Arzneimittelentdeckung auswählt. "ChemBank", "PubChem", "DrugBank" und "ChemDB" sind einige Beispiele für frei zugängliche chemische Räume (Paul et al., 2021). Dieser Screening-Prozess ist sehr kostspielig, da über 30 % der identifizierten therapeutischen Moleküle in der Phase II der klinischen Versuche scheitern (Van Norman, 2019). Daher arbeiten mehrere Pharmaunternehmen wie Pfizer, Roche und Bayer mit IT-Unternehmen zusammen, um eine Plattform für die Entdeckung von Immun-Onkologie- und Herz-Kreislauf-Therapeutika zu entwickeln.

Medikamentenentwicklung in Kurzform



Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf (Mak & Pichika, 2019)

KI bietet In-silico-Techniken auf der Grundlage von Struktur- und Ligandenansätzen für das virtuelle Screening von Verbindungen aus virtuellen chemischen Räumen, die eine bessere Profilanalyse, eine schnellere Eliminierung von Nicht-Leitverbindungen und eine schnellere Auswahl von Wirkstoffmolekülen zu geringeren Kosten ermöglichen (Mak & Pichika, 2019). Zusätzlich können die physikalischen, chemischen und toxikologischen Profile bei der Auswahl einer Leitverbindung durch Algorithmen für das Wirkstoffdesign wie Coulomb-Matrizen und molekulare Fingerabdruckerkennung berücksichtigt werden (Chan et al., 2019). Und bevor klinische Studien durchgeführt werden, können verschiedene KI-Tools physikalische, chemische, bioaktive und toxische Eigenschaften vorhersagen (Paul et al., 2021). Zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften gehören zum Beispiel die Löslichkeit, der Ionisierungsgrad und die intrinsische Permeabilität des Arzneimittels, die sich auf die pharmakokinetischen Eigenschaften auswirken. Die Vorhersage der Bioaktivität dient der Bestimmung der Arzneimittelwirksamkeit, die von der Zielbindungsaffinität (DTBA) abhängt. Da eine therapeutische Reaktion nicht durch Arzneimittelmoleküle hervorgerufen werden kann, die nicht mit dem Zielprotein interagieren oder keine Affinität zu diesem haben. Im schlimmsten Fall könnte ein Arzneimittelmolekül mit einem unbeabsichtigten Protein interagieren. Um toxische Wirkungen zu vermeiden, muss die Toxizität eines jeden Wirkstoffmoleküls unbedingt vorhergesagt werden. Die Kosten für die Entwicklung neuer Medikamente werden dadurch in die Höhe getrieben, dass nach zellbasierten In-vitro-Tests als Voruntersuchung häufig Tierversuche zur Bestimmung der Toxizität eines Wirkstoffs durchgeführt werden. Die künstliche Intelligenz kann dazu beitragen, die Zahl der Tierversuche zu verringern und die Gesamtkosten zu senken. Paul et al. stellen in ihren Veröffentlichungen eine Liste von webbasierten KI-Tools zur Verfügung (Paul et al., 2021).

**Klinische Prüfungen** können 6 bis 7 Jahre dauern und sind mit beträchtlichen finanziellen Investitionen verbunden, um die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels bei der Behandlung eines bestimmten Krankheitszustands am Menschen zu ermitteln. Die Industrie erleidet einen erheblichen Verlust, da nur etwa eines von zehn Molekülen, die an diesen Studien teilnehmen, erfolgreich zugelassen wird. Die hohe Misserfolgsquote von fast 90 Prozent ist zum Teil auf eine falsche Patientenauswahl, fehlende technische Voraussetzungen und eine unzureichende Infrastruktur zurückzuführen. Diese Misserfolge können jedoch durch den Einsatz von KI minimiert werden, da derzeit eine Fülle von digitalen medizinischen Daten zur Verfügung steht (Harrer et al., 2019).

**Zielmoleküle** Biomarker, in der Regel Proteine, die mit einer bestimmten Krankheit in Verbindung gebracht werden und auf die ein Arzneimittel direkt wirkt, werden als Zielmoleküle bezeichnet (Amaratunga et al., 2007).

Die patientenspezifische Genom-Exposom-Profil-Analyse kann beispielsweise in der Rekrutierungsphase eingesetzt werden, um geeignete Teilnehmer für die Phasen II und III klinischer Studien auszuwählen. Auf diese Weise kann die KI bei der Identifizierung von Personen mit einer bestimmten Krankheit, die für die Studie rekrutiert werden sollen, und bei der Vorhersage der Verfügbarkeit von **Arzneimittelzielen** hilfreich sein.

Mit Hilfe von prädiktivem maschinellem Lernen und anderen KI-gestützten Argumentationstechniken können Leitstrukturen bereits vor Beginn der klinischen Studien ermittelt werden (Harrer et al., 2019).

Dreißig Prozent der klinischen Studien scheitern aufgrund von Patientenabbrüchen, was zu Zeit- und Geldverlusten führt, da zusätzliche Rekrutierungsbemühungen erforderlich werden, um die Studie abzuschließen. Dies kann verhindert werden, indem die Patienten engmaschig überwacht werden und ihnen geholfen wird, sich an das gewünschte klinische Studienprotokoll zu halten (Fogel, 2018). Das Unternehmen AiCure hat beispielsweise eine mobile Software entwickelt, mit der verfolgt werden kann, wie häufig Patienten mit Schizophrenie ihre verschriebenen Medikamente einnehmen. Dies führte zu einer 25-prozentigen Steigerung der Therapietreue der Patienten, wodurch der erfolgreiche Abschluss der klinischen Studie sichergestellt wurde. (Mak & Pichika, 2019).

#### Verwaltung

Das Produktmanagement umfasst die Marktpositionierung, die Vorhersage, die Analyse und die Preisgestaltung. Bei der Marktpositionierung geht es darum, einem Produkt auf dem Markt eine eigene Identität zu verleihen, um Kunden zum Kauf zu bewegen. Als solche ist sie ein entscheidender Bestandteil fast aller Geschäftsstrategien für Unternehmen, um ihre eigene unverwechselbare Identität zu schaffen. KI ist bereits Teil von Online-Werbestrategien, die sich an Ärzte richten, die ein bestimmtes Leiden oder eine bestimmte Krankheit behandeln. Gängige Praxis ist die Direktwerbung auf der Grundlage des bisherigen Verhaltens und der Interessen der Kunden, die von Suchmaschinen wie Google oder Amazon extrahiert werden.

Während des Innovationsprozesses, von der Idee bis zum Produkt, wird der Business Case modelliert. In der Vergangenheit wurden verschiedene KI-Ansätze verwendet, um marktbezogene Daten für die Modellierung zu sammeln und zu analysieren. Im Gegenzug werden diese produktspezifischen Marktmodelle zur Optimierung des Business Case verwendet. In gleicher Weise erleichtern Tools wie die "Business Intelligent Smart Sales Prediction Analysis", die Zeitreihenprognosen und Echtzeitanwendungen kombiniert, den Pharmaunternehmen die Vorhersage von Produktverkäufen im Voraus und vermeiden Kosten für Lagerausfälle oder Kundenverluste aufgrund von Engpässen (Paul et al., 2021). Das Qualitätsmanagement (QM) umfasst die Aufgaben der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle. Mittel und Maßnahmen werden im gesamten Innovationsprozess eingesetzt. KI wird auch zur Unterstützung des QM im Fertigungsprozess eingesetzt.

#### Herstellung

Bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten ist eine Vielzahl von Parametern zu berücksichtigen. Die Rohstoffe werden anhand ihrer physikalischen Eigenschaften bewertet, z. B. Partikelgrößenverteilung, Feuchtigkeitsgehalt und Kristallinitätsgrad. Auch die Bedingungen während des Produktionsprozesses, wie Temperatur, Druck und Zeit, müssen berücksichtigt werden. All diese Parameter müssen genau eingestellt werden, bevor der Produktionsprozess beginnen kann, um die Qualität des Endprodukts zu gewährleisten (Gams et al. 2014). Die optimale Qualität des Endprodukts hängt von der Feinabstimmung einer Vielzahl von Parametern ab. Die manuelle Abstimmung ist jedoch ineffizient, da sie Zeit kostet und wiederholt werden muss, sobald sich die Eigenschaften einer neuen Rohstoffcharge ändern.

Ein Leitfaden mit dem Titel "PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance" wurde 2004 von der US Food and Drug Administration (FDA) veröffentlicht (FDA, 2004). Dieses Dokument wurde als Ratschlag für die pharmazeutische Industrie erstellt und richtete sich an ein breites Publikum aus zahlreichen Organisationsbereichen und akademischen Bereichen. Die Process Analytical Technology (PAT) Initiative zielt darauf ab, das Verständnis und die Kontrolle von Herstellungsprozessen zu verbessern. Anstatt Chargen des Endprodukts im Labor zu testen, arbeitet PAT mit elektronischen Daten bereits während des Herstellungsprozesses und ist damit flexibler als traditionelle Ansätze des Qualitätsmanagements, da Prozesse in Echtzeit analysiert und angepasst werden können. Die Wahrscheinlichkeit, ein minderwertiges Produkt herzustellen, dürfte laut FDA umgekehrt mit dem Prozessverständnis korreliert sein, das PAT bietet (Gams et al., 2014).

Ähnlich wie die PAT-Initiative zielt die Initiative Quality by Design (QbD) darauf ab, das traditionelle Paradigma der pharmazeutischen Qualität durch Tests durch einen moderneren Ansatz zu ersetzen. Bei diesem Paradigma wird die Produktqualität durch die Prüfung von Rohstoffen, eines festgelegten Herstellungsprozesses für Arzneimittel, prozessbegleitender Materialien und Fertigwaren gewährleistet. Das Ziel von QbD ist es, mit möglichst wenigen Tests eine hohe Qualität zu erreichen, indem die Tests auf einige wenige Schlüsselvariablen und -attribute konzentriert werden, die den größten Einfluss auf das Endprodukt und den Herstellungsprozess haben (Gams et al., 2014).

Um diese Konzepte in der pharmazeutischen Produktion umsetzen zu können, ist eine Datenanalyse während des Herstellungsprozesses erforderlich. Die Daten werden in der Regel von einer Vielzahl von Sensoren in den Produktionsanlagen erfasst und in Algorithmen des maschinellen Lernens zur Steuerung der Produktionsprozesse eingespeist (Gams et al., 2014). Die Analyse und Verarbeitung dieser großen Datenmengen stützt sich daher in der Regel auf Daten, die in regelmäßigen Abständen automatisch erfasst werden. Es gibt jedoch Beschränkungen für die Daten, die gesammelt werden können. Dies kann auf hohe Produktionskosten oder eine geringe Anzahl von produzierten Chargen zurückzuführen sein, wenn die Nachfrage voraussichtlich gering ist. Auch die zeitliche Auflösung, d. h. die für die Datenerfassung benötigte Zeit, oder das Fehlen automatisierter Verfahren zur Datenerfassung am Produktionsstandort können den Datenerfassungsprozess einschränken. Während die herkömmliche Qualitätssicherung einer produzierten Charge erst nach Abschluss der Produktion bestimmt werden kann, kann die KI-gestützte Qualitätskontrolle Daten kontinuierlich analysieren und verarbeiten, selbst wenn die anfänglichen Datensätze relativ klein sind (Gams et al., 2014).

### AI in der assistierten Chirurgie

In den folgenden Abschnitten erhalten Sie eine kurze Einführung in grundlegende Technologien und Konzepte für die KI-gestützte Chirurgie. Dazu gehören (1) Entscheidungshilfe, (2) kontextbewusste Unterstützung und (3) kognitive Robotik.

1. Bei der chirurgischen Entscheidungsfindung muss eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden, von individuellen Risikofaktoren des Patienten, einschließlich Anatomie und Krankheitsgeschichte, bis hin zu den Werten und Präferenzen des Patienten sowie finanziellen Erwägungen. Die Berücksichtigung dieser Faktoren ermöglicht es Chirurgen, genauere Vorhersagen über die Ergebnisse ihrer Entscheidungen zu treffen. Die KI gewinnt bei der Unterstützung von Chirurgen in diesem Prozess zunehmend an Bedeutung. So haben Forschungsarbeiten gezeigt, dass ein Deep-Learning-Modell verwendet werden kann, um vorherzusagen, welche Epilepsiepatienten am ehesten von einer Operation profitieren würden. Deep Learning ist eine leistungsstarke Berechnungsmethode, die automatisch Merkmale und Muster aus Daten lernen kann. Diese Daten basierten auf prächirurgischen **Konnektomen, die** die strukturelle Konnektivität des Gehirns darstellen, und wurden zur Vorhersage der postoperativen Anfallsresultate verwendet (Gleichgerrcht et al., 2018).

**Konnektom**

a vivo-Magnetresonanztomographie zur Visualisierung der neuronalen Verbindungen im Gehirn

1. Um das Operationsteam im OP zu unterstützen und das Risiko zu senken, können KI-Plattformen Wege aufzeigen, wie Operationen sicherer gemacht werden können. 2018 stellte das britische Unternehmen Digital Surgery das weltweit erste dynamische Echtzeit-KI-System für den Operationssaal (OP) vor. Das Unternehmen hat einen Hintergrund in der Augmented- und Virtual-Reality-Ausbildung von Chirurgen. Das vorgestellte System stellt eine Datenbank mit chirurgischen Verfahren zur Verfügung und fungiert während der Operationen über eine Reihe von Kameras als Navigationssystem. Die KI kann die Aktionen des Chirurgenteams verfolgen und gleicht die Anatomie und die Aktionen mit einer großen Bibliothek chirurgischer Fahrpläne ab. Im Jahr 2020 wurde Digital Surgery von Medtronic für 300 Millionen Dollar aufgekauft. (Field, 2020).

Die KI kann auch eingesetzt werden, um chirurgische Verfahren über die Planung und Entscheidungsfindung hinaus zu verändern. Es hat sich gezeigt, dass beispielsweise die ferngesteuerte Roboterchirurgie die Sicherheit von Eingriffen erhöht, bei denen das medizinische Personal hohen Dosen ionisierender Strahlung ausgesetzt ist, und Operationen in anatomischen Regionen ermöglicht, die für menschliche Hände sonst nicht zugänglich wären. In Zukunft werden Chirurgen wahrscheinlich gelegentlich die Bewegungen von Robotern überwachen, da die autonome Roboterchirurgie voranschreitet (Dias et al., 2020).

In solchen Umgebungen wird KI üblicherweise als Teil der Robotersteuerung eingesetzt, die Computer Vision beinhaltet. Computer Vision ist ein Bereich der KI, der Informationen durch Extraktion und Verarbeitung von Daten aus Bildern und Videos erzeugt. In einigen Bereichen sind Bildverarbeitungstechnologien bereits in der Lage, die menschliche Leistung zu erreichen oder sogar zu übertreffen (Dias et al., 2020). In nicht allzu ferner Zukunft wird die Robotertechnologie die Art und Weise, wie Operationen durchgeführt werden, verändern. Es wird prognostiziert, dass Roboter bei vielen gängigen Eingriffen, wie z. B. in der Bauch- und Herzkranzgefäßchirurgie, irgendwann den Menschen als primäres Werkzeug ersetzen werden. Die Entwickler erforschen und implementieren sowohl autonome als auch teilautonome Technologien, die in verschiedenen Phasen chirurgischer Eingriffe eingesetzt werden können. Die Komplexität der Aufgaben, die die Technologie ausführen kann, nimmt ständig zu. Während die frühe Medizinrobotertechnologie eine Automatisierung auf niedriger Ebene ermöglichte, verfügen neuere Technologien über hochgradig autonome Fähigkeiten, mit denen komplizierte Aufgaben wie endoskopische chirurgische Techniken und Eingriffe unter gemeinsamer Kontrolle, z. B. stabilisierte bildgesteuerte Operationen an einem schlagenden Herzen, durchgeführt werden können. Weitere Fortschritte auf diesem Gebiet erfordern eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und eine kontinuierliche Auseinandersetzung mit neuen Technologien wie der Nanorobotik. Die Weiterentwicklung von KI-gesteuerten Technologien wird auch weiterhin eine wichtige Rolle in diesem faszinierenden Forschungsbereich spielen. Abschließend sei noch auf die KI-gestützte Chirurgie hingewiesen: Innovative Computeralgorithmen werden weiterhin mit dem Ziel entwickelt, intelligente "Maschinenkollegen" zu entwickeln, die der menschlichen Kognition nachempfunden sind. In der Gesundheitsfürsorge und der pharmazeutischen Produktion führt die laufende Forschung zu neuartigen Formen der Zusammenarbeit zwischen Mensch und Maschine, die die Art und Weise, wie Operationen durchgeführt werden, grundlegend verändern könnten (Dias et al., 2020).

## Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte drei Kernaussagen zur disruptiven Innovation.

*Eine disruptive Innovation kann nur im Nachhinein als solche bezeichnet werden.*

*Ein Erfolgspotenzial ist noch keine Garantie für eine bahnbrechende Innovation.*

*Ohne Kostenerstattung ist ein Umbruch in der Gesundheitstechnologie nicht möglich.*

1. Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) zu AI an.

* *Die Verarbeitung von Eingabedaten zu einem Ausgabewert ist eine Vorhersage, die auf dem Lerndatensatz basiert*.
* KI verwandelt klinische Daten in Wissen, um schwierige klinische Probleme zu lösen.
* KI reduziert die Komplexität.

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

In der Gesundheitsfürsorge und der pharmazeutischen Produktion werden derzeit neue Formen der Zusammenarbeit von Mensch und Maschine erforscht, die die Art und Weise, wie Operationen durchgeführt werden, grundlegend verändern könnten.

## 4.2 Erweiterte und virtuelle Realität

Virtuelle Realität (VR) und erweiterte Realität (AR) sind zwei faszinierende, miteinander verknüpfte, aber grundlegend unterschiedliche neue Technologien. Die virtuelle Realität ist vollständig immersiv: Über Headsets sind die Nutzer gezwungen, sich von der Außenwelt abzukapseln. Augmented Reality hingegen reichert die physische reale Welt mit zusätzlichen audio-visuell aufbereiteten Informationen an (z. B. Pokemon Go). Viele Anwendungen nutzen jedoch je nach Kontext beides und werden als Mixed Reality (MR) bezeichnet. Bis 2022 wird erwartet, dass der kombinierte Umsatz aus virtueller und erweiterter Realität 90 Milliarden US-Dollar erreichen wird und dass der Gesundheitssektor den zweitgrößten Marktanteil ausmachen wird (Munzer et al., 2019).

Jüngste technologische Fortschritte fördern den Einsatz von Head-Mounted-Displays (HMDs) als Forschungsinstrument für Visualisierungen in virtuellen und erweiterten Realitäten. Mit Hilfe der visuellen Analytik (VA) ist es möglich, den gesamten Bereich um den Betrachter herum auszufüllen. Darüber hinaus können moderne Systeme durch Vibrationen und Visionen Feedback geben, einschließlich Positionsverfolgung, Maus-, Hand-, Augen- und Kopfbewegungen. Die neueste Innovation zur Verfolgung von Positionen und Bewegungen ist das elektromagnetische Tracking (EMT). Es besteht aus zwei Magnetfeldgenerator- und Magnetempfängereinheiten. Der Generator erzeugt ein niederfrequentes, zeitvariables Magnetfeld. Jeder Punkt in der Nähe des Generators kann genau lokalisiert werden, und seine magnetische Signatur ist erkennbar. Es kann in tragbaren Geräten für bildgesteuerte Chirurgie, Spiele und medizinische Simulationen eingesetzt werden. (R. Buettner et al., 2020).

Die Anwendungen von VR und AR können auf bestimmte Weise kategorisiert werden. Erstens verwenden Kliniker als Nutzer VR/AR als klinisches Werkzeug, für die Ausbildung oder die klinische Schulung, für die chirurgische Planung, die Konturierung der Strahlentherapie und so weiter. Außerdem als Hilfsmittel für Eingriffe wie AR-geführte Operationen und Biopsien. Zweitens werden VR/AR-Settings bei Patienten als Therapie gegen Phobien, posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD), Rehabilitation oder Schmerzbehandlung eingesetzt. Die folgenden Abschnitte enthalten weitere Einzelheiten.

AR System für medizinische Versorgung und Ausbildung

Quelle: OneForAll (n.d.-a, n.d.-b). GettyImages Lizenz.

### Klinische Versorgung

Eine häufige Komplikation nach einer Amputation ist der Phantomschmerz (PLP), d. h. die Wahrnehmung von Schmerzen in einer Gliedmaße, die nicht mehr vorhanden ist. PLP wurde mit einer Reihe von Maßnahmen behandelt, darunter die Spiegeltherapie. Behandlungen für die Spiegeltherapie, die Augmented Reality (AR) und Virtual Reality (VR) verwenden, wurden ebenfalls eingesetzt und haben das Potenzial, Amputierten ein noch intensiveres Erlebnis zu vermitteln. Die Wirksamkeit der VR- und AR-Therapie muss jedoch noch klinisch bewertet werden (Dunn et al., 2017).

Seit der Ausbreitung der COVID19-Pandemie auf der ganzen Welt hat die virtuelle Fernrehabilitation zunehmend an Bedeutung gewonnen. Auch ihre Bedeutung hat zugenommen. Die Vorteile von Gamification, Telerehabilitation, virtueller Realität und Augmented Reality wurden in mehreren medizinischen Bereichen nachgewiesen. Höhere klinische Werte zeigen, dass körperliche Verbesserungen eingetreten sind, und die virtuelle Fernrehabilitation ist der persönlichen Therapie nicht unterlegen. Gleichzeitig wurden die Kosten für Transport, Krankenhaus und Wiederaufnahme durch die virtuelle Fernrehabilitation gesenkt (Berton et al., 2020)Auch bei der Expositionstherapie zur Behandlung von Angststörungen, Phobien, Panikstörungen und Symptomen einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) wurde die VR-Technologie erfolgreich eingesetzt. Wenn eine Person eine schwer belastende Erfahrung macht, die eine Konfrontation mit dem tatsächlichen oder drohenden Tod, schweren Verletzungen oder sexueller Gewalt beinhaltet, kann sie unter lang anhaltenden psychischen Problemen leiden. Die Expositionstherapie fördert die emotionale Auseinandersetzung mit dem vergangenen Ereignis und hilft so, die Symptome der PTBS zu lindern. Die imaginäre Exposition kann jedoch sehr belastend sein. Die Virtual-Reality-Expositions-Therapie (VRET) ermöglicht eine multisensorische Exposition, wobei der Therapeut die Intensität der Erfahrung steuern kann. In Zukunft könnte KI den Therapeuten unterstützen, indem sie das VRET-System weniger abhängig von seinem Urteilsvermögen macht (Gonçalves et al., 2012).

Die orthopädische Chirurgie zur Behandlung von Oberschenkelknochenbrüchen kann durch haptische Technologien und immersive VR-basierte Technologien unterstützt werden. Chirurgen werden bei der präoperativen Planung durch computergestützte Chirurgiesysteme (CAS) und chirurgische Simulationen unterstützt. Interaktive Werkzeuge, so genannte Manipulatoren, sind ein wesentlicher Bestandteil der VR, z. B. ein Skalpell, ein Messschieber, ein Hammer, ein Stift und andere Objekte. Selektoren zeigen mehrere wählbare Optionen an und geben Statusinformationen. In der präoperativen Simulation können Chirurgen so risikolos planen und üben. Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) liefern individuelle Patientendaten, die es dem Chirurgen ermöglichen, auf die spezifischen Bedürfnisse des Patienten einzugehen. Während der Operation unterstützt VR/AR das Ziel erfolgreicher Operationen, indem sie die notwendigen Informationen in das Sichtfeld des Chirurgen leitet und bereitstellt (R. Buettner et al., 2020). Darüber hinaus bieten Technologien auf der Grundlage von Virtual Reality (VR), Mixed Reality (MR) und Augmented Reality (AR) neue Möglichkeiten für die medizinische Ausbildung und den Unterricht, da sie immersive Erfahrungen ermöglichen, die beim Lehren und Lernen schwieriger medizinischer Konzepte helfen können. Im einfachsten Fall werden die klassischen zweidimensionalen Bilder aus medizinischen Büchern virtuell in 3D dargestellt und ermöglichen es den Lernenden, Verfahren, Anatomie oder Pathologiemodelle anhand von medizinischen Daten aus der realen Welt zu studieren. Lehrkräfte können Vorlesungen über chirurgische Eingriffe halten, die in Echtzeit und aus derselben Perspektive ablaufen. Eine weitere Erweiterung von VR sind Serious Games. Einsatzkräfte der Polizei oder der Feuerwehr nutzen Serious Games, um komplexe Einsätze zu trainieren, Gesundheitsdienstleister nutzen VR/AR, um chirurgische Eingriffe anhand von Trainingsanleitungen oder in einer Spielumgebung für unerwartete Komplikationen während eines chirurgischen Eingriffs zu trainieren (Goh et al., 2021). VR/AR wird auch in der Notfallmedizin zur Schulung und Ausbildung eingesetzt. Der Begriff "Advanced Cardiac Life Support" (ACLS) bezieht sich auf eine Reihe von Verfahren, die eine Pflegekraft durchführen muss, wenn das Herz oder die Atmung eines Patienten aussetzt. Diesbezügliche Schulungen von Angesicht zu Angesicht haben mehrere Nachteile, darunter Kosten und Zeitmangel. VR-Simulatoren, die in ACLS-Schulungen eingesetzt werden, könnten diese Nachteile mindern (R. Buettner et al., 2020).

### Grenzen der VR

Das Phänomen der Cyber-Krankheit ist ein entscheidender Faktor, den die Nutzer der Virtual-Reality-Technologie berücksichtigen müssen. Der häufigste Grund für Übelkeit und Unwohlsein nach dem Erleben der virtuellen Realität ist, dass man sich in der virtuellen Umgebung auf eine Art und Weise bewegt, die nicht mit der Bewegung im wirklichen Leben übereinstimmt. Dies führt zu einer vestibulären Fehlanpassung, die der Reisekrankheit ähnelt, aber in der entgegengesetzten "Richtung" auftritt: Die Augen nehmen Bewegungssignale auf, aber das Innenohr nimmt Signale auf, dass es keine Bewegung gibt. Ein kleiner Prozentsatz der Nutzer ist sofort von der vestibulären Fehlanpassung betroffen, während andere dagegen immun sind. Dies hat Auswirkungen auf das Produktdesign. Um dieses Phänomen zu vermeiden, müssen die Umgebungen so gestaltet werden, dass sich die virtuelle Perspektive des Benutzers nur ändert, wenn sich sein Kopf tatsächlich bewegt. Die genaue Darstellung von Kopfbewegungen im virtuellen Raum ist jedoch nur bis zu einem gewissen Grad möglich. Die Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Bewegung und dem, was in der VR projiziert wird, wird wahrscheinlich bestehen bleiben und weiterhin ein Risiko für die Entstehung von Cyber-Sickness darstellen (Goh et al., 2021).

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Technologien auf der Grundlage von virtueller Realität (VR), gemischter Realität (MR) und erweiterter Realität (AR) bieten neue Möglichkeiten für die medizinische Ausbildung und den Unterricht, da sie immersive Erfahrungen ermöglichen, die beim Lehren und Lernen schwieriger medizinischer Konzepte helfen können.

1. Die Anwendungen von VR und AR können in gewisser Weise kategorisiert werden (markieren Sie die FALSCHE Aussage):

* Ernsthaftes Spielen
* *Ferngesteuerte Chirurgie*
* Chirurgische Planung
* Klinische Ausbildung

1. Welcher Effekt ist eine wesentliche Einschränkung von VR?

*Reisekrankheit*

## 4.3 Blockchain-Technologien

### Seit Bitcoin die Blockchain eingeführt hat, wurde daran gearbeitet, ihre Nutzung über Finanztransaktionen hinaus auszuweiten. Es wird erwartet, dass die Blockchain-Technologie den Gesundheitssektor auf vielfältige Weise beeinflussen wird. Die Gesundheitsinformatik ist ein sich schnell entwickelnder Bereich, der es Praktikern und sogar Forschern selbst schwer macht, mit den aktuellen Fortschritten Schritt zu halten.(Agbo et al., 2019).

### Was ist eine Blockchain?

Stellen Sie sich eine Fahrradkette vor. Es ist eine Rollenkette, die die Pedalkraft auf das Rad überträgt. Bevor die Rollenketten erfunden wurden, verwendeten die Menschen noch einfachere Ketten, die einfach aus miteinander verbundenen Stahlblöcken bestanden. Eine digitale Blockchain besteht aus Blöcken, die Informationen enthalten. Ein Teil dieser Informationen ist in einem Block-Kopf und in Block-Transaktionen organisiert. Jede Änderung der ursprünglichen Informationen wird in den Transaktionen nachverfolgt. Der Header verknüpft die Informationen der eigenen Transaktionen mit dem Header des vorherigen Blocks.

Unveränderlichkeit ist eine grundlegende Eigenschaft der Blockchain-Technologie. Sie bedeutet, dass die in einer Blockchain gespeicherten Daten dauerhaft vorhanden sind und nicht geändert oder gelöscht werden können. Jede Änderung eines Blocks in der Blockchain würde die Kette unterbrechen, so dass sie für das Netzwerk sofort sichtbar wird. Aktualisierungen der Informationen in der Blockchain müssen als zusätzliche Blöcke in die Kette eingefügt werden, d. h. durch die Erstellung eines neuen Datensatzes. Aus diesem Grund wird die Blockchain-Technologie auch als "append-only ledger" bezeichnet.

Da die Transaktionen aufgrund der Verkettung von Blöcken in der Blockchain mit einem Zeitstempel versehen werden, wird ein Prüfpfad darüber erstellt, was wann und von wem getan wurde. (Agbo et al., 2019).

Die Unveränderlichkeit der Blockchain-Technologie bietet ein hohes Maß an Sicherheit, da sie gewährleistet, dass eine einmal in der Blockchain aufgezeichnete Transaktion niemals manipuliert oder gelöscht werden kann.

### Anwendungsfälle von Blockchain im Gesundheitswesen

Blockchains sind eine dezentralisierte und sichere Methode zur Speicherung sensibler Informationen wie elektronischer Patientenakten (EMR), die auch als elektronische Gesundheitsakten (EHR) oder persönliche Gesundheitsakten (PHR) bezeichnet werden. Die EMR als Anwendungsfall der Blockchain ist derzeit, im Jahr 2022, ein heißes Thema in der Forschungsliteratur und könnte sich zu einer disruptiven Innovation entwickeln (Agbo et al., 2019).

Mit EMR werden patientenspezifische persönliche, medizinische und gesundheitsbezogene Daten elektronisch erstellt, gespeichert und verwaltet. Heutzutage werden Patientenakten unabhängig voneinander in verschiedenen Datenbanken bei verschiedenen Leistungserbringern aufbewahrt, wobei wenig bis keine Interoperabilität besteht. Dies schränkt den kooperativen Austausch solcher Daten zwischen den Akteuren des Gesundheitswesens ein und verleiht der Kontrolle der Leistungserbringer über die Informationen einen höheren Stellenwert. Die Patienten möchten die Kontrolle über ihre eigenen Gesundheitsdaten haben und selbst bestimmen, wie sie verwendet werden. Aufgrund ihrer Architektur wird die Blockchain-Technologie häufig als Lösung für das Problem der sicheren Speicherung, Verarbeitung und gemeinsamen Nutzung von Patientendaten vorgeschlagen. Sie würde es den Patienten ermöglichen, die Kontrolle über ihre eigenen Daten zu behalten, und gleichzeitig den Akteuren des Gesundheitswesens erlauben, Daten untereinander auszutauschen. Jegliche Verarbeitung sensibler Daten in der EU muss der europäischen Datenschutzgrundverordnung (GDPR) entsprechen. Demnach dürfen sensible personenbezogene Daten nur mit der ausdrücklichen Zustimmung des Patienten verarbeitet werden. Es besteht allgemeines Einvernehmen darüber, dass es für die Beteiligten im Gesundheitswesen einfacher, besser verwaltet, transparent und zuverlässig sein wird, Daten auszutauschen. Die Verwendung von Blockchain zur Speicherung von EMR wirft jedoch Fragen zur Sicherheit und zum Datenschutz sensibler Patientendaten auf, ein Thema, das in der Forschung große Beachtung findet (Agbo et al., 2019).

Guardtime, ein in Estland ansässiges Unternehmen, wird als bekanntes Beispiel dafür angeführt, wie die Blockchain-Technologie für die Verwaltung elektronischer Krankenakten genutzt werden kann. Guardtime nutzt eine Blockchain-basierte Plattform, um die Daten von über 1 Million Patienten in Estland zu sichern (Guardtime, n.d.).

Weitere Beispiele dieser Art sind MedRec und das Gem Health Network (GHN). Die MedRec-Initiative ist eine Zusammenarbeit zwischen dem MIT Media Lab und dem Beth Israel Deaconess Medical Center. Ihr Ziel ist es, Patienten die Kontrolle über ihre eigenen Daten zu ermöglichen. Die Patienten können selbst entscheiden, wer auf ihre Daten zugreifen darf, indem sie mithilfe der Blockchain-Technologie granulare Zugriffsberechtigungen erteilen. GHN wurde von dem Startup Gem entwickelt und nutzt die Ethereum-Blockchain-Technologie. Es ermöglicht verschiedenen Angehörigen der Gesundheitsberufe den gemeinsamen Zugriff auf dieselben Daten. Ähnliche Bemühungen unternimmt Healthbank, ein digitales Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, um Patienten die vollständige Kontrolle über ihre Daten zu geben (A. Azaria et al., 2016).

Ein weiteres Beispiel für den Einsatz von Blockchain ist die Lieferkette für Arzneimittel und Medikamente. Die Lieferung von gefälschten oder minderwertigen Medikamenten kann schwerwiegende negative Auswirkungen auf die Patienten haben, aber die Pharmaindustrie hat häufig mit diesem Problem zu kämpfen. Forschungen zufolge kann dieses Problem mithilfe der Blockchain-Technologie gelöst werden (Agbo et al., 2019).

Außerdem haben Blockchains eine interessante Anwendung in der biomedizinischen Ausbildung und Forschung. Blockchain kann bei klinischen Studien helfen, indem sie Datenfälschungen und die Untererfassung oder den Ausschluss von ungünstigen klinischen Forschungsergebnissen verhindert. Aufgrund der inhärenten Anonymisierung der Daten, die in der Blockchain verschlüsselt ist, ist es für Patienten einfacher, der Verwendung ihrer Daten für klinische Studien zuzustimmen. Die Unveränderlichkeit der Blockchain garantiert zudem die Genauigkeit der Daten, die mit dieser Technologie für die klinische Forschung gesammelt werden (Agbo et al., 2019).

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Eine Änderung auch nur einer Transaktion in einem Block führt zu einer erheblichen Änderung der entsprechenden Ausgabe, wodurch die Kette zu allen nachfolgenden Blöcken in der Blockchain unterbrochen wird.

1. Die Blockchain-Technologie wird im Gesundheitswesen eingesetzt:

* sicherere Behandlung von Krankheiten
* *EHR*
* Funktions-Benchmarking
* Validierung der Originalität von Drogen

1. Was ist das Hauptmerkmal von Blockchains?

*Unveränderlichkeit*

## 4.4 3D-Drucken

### Ein anderer gebräuchlicher Begriff für den 3D-Druck ist additive Fertigung. Er bezieht sich auf den Prozess der Produktherstellung durch Hinzufügen einer Materialschicht zu einer anderen, ohne dass produktspezifische Werkzeuge verwendet werden.

### Bereits heute werden Zahnkronen, Hörgeräte, chirurgische Instrumente und Implantate mit additiven Fertigungsverfahren hergestellt. Bei der Herstellung von patientenspezifischen Implantaten in der Orthopädie kann der Einsatz additiver Fertigungsverfahren beispielsweise von Vorteil sein. Obwohl es viele verschiedene Formen und Größen von Implantaten auf dem Markt gibt, ist die Verwendung solcher Standardimplantate mit einem Kompromiss zwischen der bestmöglichen Rekonstruktion der funktionellen Anatomie des Patienten und der Passgenauigkeit der Implantate verbunden. Herkömmliche Massenproduktionsverfahren, wie z. B. Primärformverfahren, sind bei der Herstellung von patientenspezifischen Implantaten zeit- und kostenaufwändig und erlauben nicht die Herstellung aller denkbaren Formen. Diese Probleme können durch die additive Fertigung von Implantaten vermieden werden. Mit der additiven Fertigung lassen sich Endoprothesen mit einem hohen Grad an Komplexität individuell und effizient gestalten und herstellen. Tabelle 1 fasst die Vor- und Nachteile zusammen (Thomas & Singh, 2020).

Vor- und Nachteile der additiven Fertigung von Medizinprodukten im Vergleich zu herkömmlichen Herstellungsverfahren

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Vorteile | Nachteile |
| Traditionelle Fertigung | - Hohe Mengen  - Langzeiterfahrungen mit der Biokompatibilität von Implantaten | - Keine komplexen Bauteilgeometrien  - Geringe Individualität der Komponenten |
| Additive Fertigung | - komplexe Bauteilgeometrien  - einzelne Komponenten  - Gestaltungsfreiheit  - ressourcenschonende Produktion | - kleine Stückzahlen  - kaum langfristige Erfahrung  - schwierige Prozessvalidierung |

Quelle: Jan Rüterbories (2023).

## Grundlegende Technologie

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die derzeit verwendeten Methoden zur Herstellung von Medizinprodukten. Betrachten Sie die farbigen Kästen als verschiedene Arten von Druckern, die innerhalb der Verarbeitungskette von Abbildung 5. Diese Prozesskette ist von der FDA definiert und bietet die rechtliche Sicht auf einen technischen Prozess, dem wir hier folgen werden. Wie in Abschnitt 2.4 beschrieben, muss die technische Dokumentation der Produktentwicklung gemäß der lokalen Gesetzgebung erfolgen, um eine Marktzulassung zu erhalten, und die Validierung des additiven Fertigungsprozesses ist komplexer (U.S. Food and Drug Administration, 2017).

Methoden der additiven Fertigung

Materialkontrolle

Gestaltung

Software-Workflow

Drucken

Nachbearbeitung

Überlegungen zur Prüfung

Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf (U.S. Food and Drug Administration, 2017).

Während des Konstruktionsprozesses wird entweder die Größe des vordefinierten Standardmodells eines Medizinprodukts angepasst oder ein patientenspezifisches Medizinprodukt auf der Grundlage digitaler Modelle aus medizinischen Bildgebungsmodalitäten (z. B. CT, MRT) des Patienten erstellt. Je nach Anforderungen wie Größe, Fertigungstoleranz des Bauteils, Material, wird das entsprechende additive Fertigungsverfahren ausgewählt (U.S. Food and Drug Administration, 2017).

Additive Fertigung von Medizinprodukten

Stereolithographie

(SLA)

Fused Filament Fabrication

(FFF)

Pulverbett Fusion

Extrusion auf Flüssigkeitsbasis

Metallpulver

Kunststoffpulver

Selektives Laser-Sintern (SLS)

Direktes Metall-Laser-Sintern (DMLS)

Selektives Laserschmelzen (SLM)

Elektronenstrahlschmelzen (EBM)

Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf (Thomas & Singh, 2020).

Ein mögliches 3D-Druckverfahren

**Software-Workflow**: Der digitale Geräteentwurf wird in eine baubare Datei umgewandelt und an den Drucker gesendet. Der Entwurf wird in Schichten unterteilt, zusätzliches Trägermaterial wird hinzugefügt, um den Druck zu erleichtern, und der Drucker wird angewiesen, wo er das Gerät auf der Druckplattform in dieser Datei aufbauen soll (U.S. Food and Drug Administration, 2017).

**Materialkontrolle:** Wie bei jedem Herstellungsprozess müssen die Materialien einheitliche Spezifikationen erfüllen, damit beim 3D-Druck gleichbleibend hochwertige Geräte hergestellt werden können. Um dies zu erreichen, legen Lieferanten, Käufer und Endnutzer des Materials Protokolle, Bedingungen und Vereinbarungen fest, die als Materialkontrollen bekannt sind und für jede Materialcharge überprüft werden müssen (U.S. Food and Drug Administration, 2017).

**Drucken**: Das digitale Objekt wird in ein physisches Objekt übertragen (U.S. Food and Drug Administration, 2017).

**Nachbearbeitung:** Nach Abschluss des Druckvorgangs kann das Gerät oder Bauteil einem oder mehreren Nachbearbeitungsschritten unterzogen werden. Diese können ein kontrolliertes Abkühlen, auch bekannt als Ausglühen, eine Reinigung zur Entfernung von Rückständen und/oder zusätzliche Prozesse wie Bohren, Schneiden, Polieren und Sterilisieren umfassen (U.S. Food and Drug Administration, 2017).

**Prüfung**: - ist erforderlich, um nachzuweisen, dass das Druckerzeugnis die ursprünglichen Anforderungen erfüllt und den gesetzlichen Vorschriften entspricht. Um die ordnungsgemäße Funktion zu gewährleisten und zu bestätigen, dass das Objekt den geforderten Spezifikationen entspricht, können einige Merkmale des Geräts oder der Komponente nach der Herstellung einzeln geprüft werden. Geometrische Merkmale können einfach und ohne Beschädigung geprüft werden. Bei anderen Merkmalen, wie z. B. der mechanischen Festigkeit, ist eine Einzelprüfung schwieriger, da die Prüfung selbst zu einer Beschädigung des Objekts führen könnte. Daher müssen die Hersteller ihre Prozesse vor der Produktion validieren. Die Prozessvalidierung überwacht und kontrolliert vordefinierte Verarbeitungsparameter und stellt sicher, dass das Produkt gemäß den definierten Standards hergestellt wird und somit die erforderlichen Spezifikationen erfüllt. Jedes Produkt unterliegt einer eigenen Reihe von Tests, die auf globalen Standards oder internen Prozesskontrollen beruhen können. Für 3D-gedruckte Produkte gelten in der Regel die gleichen gesetzlichen Anforderungen wie für Medizinprodukte, die auf herkömmliche Weise hergestellt werden.

Unter Abbildung 4 zeigt, werden bei der additiven Fertigung verschiedene Drucktechnologien eingesetzt, vor allem aufgrund der Verwendung oder des Bedarfs an unterschiedlichen Materialien. Die folgenden Abschnitte gehen von der Drucktechnologie aus und beziehen sich auf die möglichen Materialien (U.S. Food and Drug Administration, 2017).

**Die Stereolithoraphie (SL)** war das erste 3D-Druckverfahren, das in der Praxis eingesetzt wurde. Bei diesem Verfahren werden Schichten aus lichtempfindlichem Harz selektiv ausgehärtet, indem ein fokussierter Laserstrahl gelenkt wird. Das SL-3D-Druckverfahren ist äußerst präzise und ermöglicht die Herstellung äußerst komplexer Geometrien. Der Laserstrahl wird in den X-Y-Achsen über die Oberseite des lichtempfindlichen Polymerharzes gerichtet. Die Bauplattform in der Schale senkt sich in der Z-Achse, nachdem eine Schicht getrocknet ist, und die nächste Schicht wird erzeugt (Thomas & Singh, 2020).

**Die Fused Filament Fabrication,** auch Fused Deposition Manufacturing (FDM) genannt, basiert auf Schichten von Polymermaterialien, die während des Druckvorgangs verschmolzen werden, um ein dreidimensionales Objekt zu erstellen. Diese Technik ist das anpassungsfähigste, erschwinglichste und beliebteste 3D-Druckverfahren für den Einsatz in der Medizinbranche.

Das Kunststoff-Filament ist in verschiedenen Durchmessern erhältlich und meist auf Rollen oder Trommeln gelagert. Eine Materialzuführung transportiert das Filament mit einer definierten Vorschubgeschwindigkeit zum Extruder. Im Extruder wird das Material auf die Schmelzpunkttemperatur erhitzt. Über eine Nadel wird ein dünner Materialfaden auf ein beheiztes Druckerbett "gedruckt", indem entweder das Bett in X-Y-Richtung und der Extruder in Z-Richtung oder umgekehrt bewegt wird. Eine präzise Temperatursteuerung ist erforderlich, um Materialien wie die folgenden Polymere zu drucken: Polycarbonat (PC), Polymilchsäure (PLA), Polyethylen hoher Dichte (HDPE), Poly-Phenyl-Sulfon (PPSU) und hochschlagfestes Polystyrol (HIPS); Thomas & Singh, 2020).

**Die Pulverbettfusion** vereint verschiedene Mittel zur Herstellung von 3D-Objekten. Die Gemeinsamkeit besteht darin, dass ein 3D-Objekt auf der Grundlage von Materialpulver in einem ebenen Bett erzeugt wird und die kleinen Materialpartikel durch gezielte Energiezufuhr verbunden werden. Das Verbinden der Materialpartikel kann durch Schmelzen oder Sintern mit einem Laser- oder Elektronenstrahl erfolgen (siehe Abbildung 4). Normalerweise wird der Strahl in X-Y-Richtung bewegt, während das Pulverbett in Z-Richtung bewegt wird. Der Unterschied zwischen Schmelzen und Sintern besteht darin, dass beim Sintern das Material unter Druck und Temperatur gebunden wird, ohne dass es schmilzt. Das Brennen von Keramik ist ein ähnlicher Prozess wie das Zusammendrücken von Schnee mit warmen Händen zu einem Schneeball. Das Schmelzen ähnelt dem Schweißen, bei dem sich das Material im flüssigen Zustand verbindet. Welches Druckverfahren geeignet ist, hängt von den Materialeigenschaften ab. Kunststoffe und verschiedene Metalle sind möglich, aber das Pulverbettschmelzen ist die einzige Methode zum Drucken von Metall (Thomas & Singh, 2020).

**Extrusion auf Flüssigkeitsbasis.** Diese Methode umfasst zwei Verfahren: Tintenstrahldruck mit Bindemittel oder Bioprinting. Beim Tintenstrahldruckverfahren wird eine Schicht nach der anderen gedruckt, indem ein flüssiges Bindemittel aufgetragen wird, um ein Pulver zu verbinden. Die fertige Schicht wird abgeworfen und von einer neuen Pulverschicht bedeckt. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis das Objekt fertig ist (Thomas & Singh, 2020).

Bioprinting ist eine noch recht neue Technologie, die den 3D-Druck mit organischen Substanzen ermöglicht. Es handelt sich um eine additive Fertigung, bei der lebende Zellen Schicht für Schicht gedruckt werden. Zurzeit wird dieses Verfahren noch erforscht und soll in Zukunft eine Revolution darstellen. Das Bioprinting steht noch ganz am Anfang der Forschung. Ein Bioprinter verwendet Zellen, die eine gewünschte Form erzeugen. Die Zellen werden im Voraus gezüchtet und dann in ein Polymergel eingesetzt. Dieses Gel wird auf ein biologisch abbaubares Gerüst aufgebracht. Durch die Zugabe bestimmter Wachstumsfaktoren und die Kontrolle des Inkubationsklimas können sich die Zellen selbst differenzieren. Ein großer Nachteil ist derzeit jedoch das Fehlen von Blutgefäßen, um die gedruckte Struktur mit Nährstoffen zu versorgen (Thomas & Singh, 2020).

### Anwendungen: Implantate, Bioprinting, Tissue Engineering

Im Allgemeinen wird die additive Fertigung zur Herstellung von Prototypen medizinischer Geräte wie Gehäusen oder Handgeräten verwendet, um das Design weiter zu spezifizieren und die Benutzerfreundlichkeit zu verbessern. Dies kann während des Entwicklungsprozesses sehr schnell und kostengünstig erfolgen. Es wird jedoch auch ein breiteres Spektrum von Medizinprodukten hergestellt, die für spezifische funktionale oder geometrische Anforderungen von Patienten bestimmt sind, wie z. B:

**Prothesen** können am Point-of-Care mit höchster Präzision und patientenspezifischer Geometrie hergestellt werden. Dies verringert das Risiko und die Genesungszeit für den Patienten und kann die Gesamtkosten der Therapie senken. In der orthopädischen, plastischen und pädiatrischen Prothetik werden heute häufig 3D-gedruckte Teile verwendet, z. B. Knie- oder Hüftgelenke, Wirbelkörper, Knochenersatz oder Silikonstrukturen für die ästhetische Rekonstruktion (Thomas & Singh, 2020).

**Chirurgische Planung und Ausbildung -** Eine der am meisten untersuchten Anwendungen des 3D-Drucks sind 3D-Modelle für die chirurgische Planung. Aus medizinischen Bildern abgeleitete 3D-Modelle der Anatomie und Pathologie werden hergestellt und zum Training für verschiedene Verfahren verwendet und wurden von Regulierungsbehörden bewertet (Sutherland et al., 2019) (Thomas & Singh, 2020)

**Zahnmedizinische Anwendungen** umfassen durch SLS hergestellte Metallimplantate. Die entworfene Struktur und Materialzusammensetzung bieten eine bessere Osseointegration im Vergleich zu herkömmlichen Implantaten. Weitere zahnmedizinische Prothesen oder Zahnspangen können am Ort der Versorgung entweder durch Pulverdrucktechniken oder auf Harzbasis gedruckt werden (Thomas & Singh, 2020).

**Bioprinting** ist grundsätzlich ein Teil des Tissue Engineering. Gedruckte Gerüste und ausgesäte Zellen können Gewebe wie Haut, Bindegewebe oder Blutgefäße ersetzen oder wiederherstellen. Das Drucken von Organen wird eine Fiktion bleiben, da das Drucken einer perforativen Struktur für die Nährstoffversorgung durch Blut derzeit nicht möglich ist (Thomas & Singh, 2020).

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz. Ein gängiger Begriff für den 3D-Druck ist "additive Fertigung" und bezieht sich auf den Prozess der Produktherstellung durch Hinzufügen einer Materialschicht zu einer anderen, ohne dass produktspezifische Werkzeuge verwendet werden.
2. Der Prozess der additiven Fertigung ist...?

* viel schneller als die konventionelle Fertigung.
* *im Vergleich zur konventionellen Fertigung komplexer zu validieren.*
* für alle Arten von Materialien möglich.
* ist störend.

1. Was sind die derzeitigen Grenzen des Bioprinting?

*eine perforative Struktur für die Nährstoffversorgung*

Zusammenfassung

In dieser Einheit haben Sie die Technologie und die Konzepte der künstlichen Intelligenz kennengelernt. Künstliche Intelligenz versetzt technische Systeme in die Lage, den Input, den sie aus der Umwelt erhalten, zu synthetisieren und einen sinnvollen Output zu erzeugen, um bestimmte Probleme zu lösen oder zielgerichtete Aktionen auszuführen, wobei sie die menschliche Intelligenz imitieren. . Mögliche Anwendungen in der Pharmaindustrie, wie z. B. die Entdeckung von Arzneimitteln, das Design von Medikamenten oder das Management klinischer Studien, wurden aufgezeigt. Beispiele für die KI-gestützte Chirurgie umfassten unter anderem die Planung und Steuerung von Eingriffen.

Außerdem wurden Sie mit den Möglichkeiten der virtuellen Realität (VR), der erweiterten Realität (AR) und ihrer Kombination, der gemischten Realität (MR), im Gesundheitswesen vertraut gemacht. VR, AR und MR unterscheiden sich grundlegend in Bezug auf den Grad der Immersion und die erforderliche Technologie. In allen Fällen ist jedoch eine Bewegungserfassung des Benutzers und der Objekte in seinem Gesichtsfeld erforderlich. Die breite Palette möglicher Anwendungen dieser Technologien wurde demonstriert, von klinischen Werkzeugen bis hin zu therapeutischen Eingriffen. Die größte Einschränkung, die es zu überwinden gilt, ist der Effekt der Bewegungskrankheit.

Das dritte Thema, mit dem sich diese Einheit beschäftigte, waren Blockchain-Technologien. Ihr Haupteinsatzgebiet ist die sichere Datenspeicherung, z. B. in Krankenakten. Die Blockchain-Technologie ermöglicht die Speicherung der Daten in "Blöcken" mit Kopf- und Transaktionsinformationen. Jede Änderung der Daten führt zu erheblichen Veränderungen in der Kette und kann jederzeit zurückverfolgt werden. Eine gängige Anwendung sind elektronische Patientenakten.

Schließlich wurde die additive Fertigung eingeführt. Der Hauptvorteil der 3D-Drucktechnologien liegt in der Möglichkeit einer patientenspezifischen Herstellung von Implantaten, Geräten und sogar Gewebe. 3D-Druckverfahren sind komplex, aber sie ermöglichen die Herstellung von Geometrien, die mit herkömmlichen Methoden nicht möglich wären. Die vier wichtigsten Druckverfahren sind Stereolithografie, Fused Filament Fabrication, Pulverbettfusion und Extrusion auf Flüssigkeitsbasis. Heute werden bereits Zahnkronen, Hörgeräte, chirurgische Instrumente und Implantate mit additiven Fertigungsverfahren hergestellt. Die größte Herausforderung ist nach wie vor die Validierung des Herstellungsverfahrens im Hinblick auf die regulatorischen Anforderungen, um den Marktzugang zu erhalten.

Lektion 5 - Wichtige Trends in der Pharmaindustrie

**Ziele der Studie**

Nach Abschluss dieser Einheit werden Sie in der Lage sein, ...

... erörtern die jüngsten Schlüsseltrends in der Pharmaindustrie

... Präzisionsmedizin definieren

... die Bedeutung der molekularen und informativen Technologien für die Präzisionsmedizin verstehen

... verschiedene -omics-Ansätze erklären, die der Diagnose und der Arzneimittelentwicklung zugute kommen

... In-silico-Methoden definieren

... erklären, wie wichtig die Einbeziehung von Patienten in die Arzneimittelentwicklung ist

5. Wichtige Trends in der Pharmaindustrie

Einführung

Die weltweite Nachfrage nach Arzneimitteln steigt rasant an. Die jüngste Covid-19-Pandemie hat einen plötzlichen und unerwarteten Bedarf an Impfstoffen, wirksamen Arzneimitteln und Behandlungen, Testkits und Spezialausrüstungen deutlich gemacht, was die Nachfrage nach pharmazeutischen und verwandten Industrien erhöht hat. Nach der Pandemie passt sich die Branche an veränderte Umstände an, wie neue Gewohnheiten in der Arbeitswelt, hohe Inflation und geopolitische Konflikte. Die Pharmaindustrie sieht sich mit einer Vielzahl von branchenspezifischen und weltweiten Herausforderungen konfrontiert und muss ihre langfristigen Pläne für F&E, Beschaffung, Lieferkette, Produktion, klinische Studien und Post-Marketing-Aktivitäten neu bewerten und priorisieren. In diesem sich rasch wandelnden Umfeld bietet sich der Pharma- und Gesundheitsbranche die Möglichkeit, ihren Ansatz auf die "Wertschöpfung" zu konzentrieren und damit bessere Ergebnisse für ihre Patienten und Aktionäre zu erzielen. Zu diesen Ansätzen gehören die Abkehr von traditionellen Methoden hin zu neu entstehenden technologischen Strategien und die Suche nach wirksamen Lösungen für die wichtigsten Herausforderungen der Branche, wie Kosten- und Preisdruck, F&E-Investitionen und die Bewältigung immer komplexerer klinischer Studien (Dukart et al., 2022).

Auf dem Gebiet der Präzisionsmedizin wurden große Innovationen erzielt, und dies wird sich in den kommenden Jahren weiter ausweiten. Neue Fortschritte bei der Entwicklung von Arzneimitteln, der medizinischen Bildgebung und digitalen Werkzeugen werden den Bereich der Medizin weiter prägen. Da bei der Entwicklung von Arzneimitteln der Patient im Mittelpunkt stehen sollte, wird die Einbeziehung der Patienten in alle Phasen des Prozesses bei künftigen Projekten immer wichtiger werden.

5.1 Präzisionsmedizin

Bisherige medizinische Behandlungsstrategien konzentrierten sich auf große Patientenpopulationen und waren darauf ausgerichtet, eine Krankheit mit einem breiten, allumfassenden Ansatz zu behandeln (z. B. Statinbehandlung zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit hohen Cholesterinwerten). Obwohl diese Methode bei einer großen Zahl von Patienten erfolgreich sein kann, ist sie nicht für jeden geeignet, und bei einigen Patienten können infolge des "Einheitsansatzes" schwere Nebenwirkungen auftreten (z. B. können bei der Statinbehandlung Muskelschmerzen und -schäden, Leberschäden oder neurologische Nebenwirkungen auftreten).

Die Präzisionsmedizin (PM) ist eine moderne Methode, die darauf abzielt, das Auftreten von Krankheiten zu verhindern und Behandlungen auf der Grundlage des genetischen oder proteomischen Profils der Krankheit selbst zu entwickeln. Die PM beruht auf der Anwendung wissenschaftlicher Forschung, einschließlich genetischer Informationen, um die zugrunde liegenden molekularen Defekte zu beheben. Im Gegensatz dazu ist die personalisierte Medizin die Behandlung einer bestimmten Krankheit, die auf das individuelle Profil des Patienten zugeschnitten ist, was die Präzisionsmedizin einschließen kann, aber auch patientenspezifische Faktoren berücksichtigt (Akhoon, 2021; U.S. Food and Drug Administration, 2018). Die Präzisionsmedizin lässt sich wie folgt zusammenfassen:

* richtige Behandlung
* richtiger Patient
* richtige Zeit

**HER-2**

Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2;

Erhöhte Werte dieses Proteins werden bei Patienten mit Brustkrebs, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und Magenkrebs beobachtet.

In der Onkologie können genaue Informationen (z. B. ein spezifischer Biomarker) über einen Tumor helfen, die richtige Behandlung zu finden. So erhalten beispielsweise HER-2-positive Brustkrebspatientinnen zusätzlich zur Chemotherapie Trastuzumab (einen HER-2-Antikörper), um den zugrunde liegenden molekularen Defekt zu beheben. Der Bereich der PM verspricht, die Gesundheitsversorgung durch zielgerichtete Medikamente erheblich zu verändern, um Krankheiten vorzubeugen oder zu heilen und die Lebensspanne der Bevölkerung zu verlängern (Joyner & Paneth, 2019).

Das Auftreten von PM

Die konventionelle medizinische Praxis berücksichtigt das pathophysiologische Erscheinungsbild einer Krankheit, z. B. Anzeichen und Symptome, und Behandlungsentscheidungen beruhen auf Erkenntnissen aus der wissenschaftlichen Forschung und den Ergebnissen klinischer Studien. In vielen Fällen spiegelt die in klinischen Studien festgestellte Wirksamkeit der Behandlung jedoch nicht die Vielfalt und Einzigartigkeit der allgemeinen Patientenpopulation wider (Gameiro et al., 2018). Infolgedessen kann das Arzneimittel bei der Behandlung eines medizinischen Problems in einer bestimmten oder vielfältigen Bevölkerungsgruppe unwirksam sein oder in einigen Fällen sogar schädliche Auswirkungen haben.

Nach der Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahr 2003 war die Erwartung groß, dass die aus dem Genom gewonnenen Informationen dazu beitragen würden, auf der Grundlage genetischer Daten Krankheitszustände vorherzusagen. Obwohl dies noch nicht vollständig umgesetzt wurde, hat die genetische und datengesteuerte Medizin einen großen Durchbruch im Gesundheitswesen erzielt. Seit fast zwei Jahrzehnten erforschen und identifizieren Wissenschaftler die zugrunde liegenden genomischen Veränderungen als Ursache(n) vieler Krankheiten. Fortschritte in der Genomik und den molekularen Technologien sowie im Data Mining, unterstützt durch neue Rechenanlagen und neue Werkzeuge der künstlichen Intelligenz, haben zu einer transformativen Gesundheitsversorgung beigetragen. Das bedeutet, dass früher tödliche Krankheiten jetzt durch maßgeschneiderte Behandlungen für bestimmte Genomveränderungen geheilt werden können, was früher nicht möglich war (Denny & Collins, 2021; Gameiro et al., 2018). Diese neuen und innovativen Ansätze werden auch weiterhin die Zukunft der Medizin bestimmen.

Die moderne Medizin entwickelt sich hin zu einem stärker auf den Patienten ausgerichteten Ansatz, der durch die vier Paradigmen, die "4Ps", beschrieben wird:

* Prädiktiv - konzentriert sich auf die rechtzeitige Erkennung möglicher Krankheitsparameter
* Präventiv - beabsichtigt die gezielte Vorbeugung von Krankheiten auf der Grundlage berechneter Prognosen
* Personalisiert - berücksichtigt die besonderen Merkmale des einzelnen Patienten bei Diagnose und Therapie
* Partizipativ - betont, dass der Einzelne für die Pflege und Kontrolle seiner eigenen Gesundheit verantwortlich ist

Diese Art der personalisierten Medizin bietet einen umfassenden medizinischen Behandlungsansatz, bei dem der Patient im Mittelpunkt steht (Izquierdo, 2021).

Der "Präventivmedizin" wird große Bedeutung beigemessen. Darunter versteht man im Allgemeinen Maßnahmen, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit oder eines Leidens verringern. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Prävention für die Gesundheitssysteme kosteneffizienter ist, so dass Prävention ein wichtiges Ziel der öffentlichen Gesundheit ist. Aus der Sicht des Gesundheitswesens hat der Begriff "Prävention" jedoch eine umfassendere Bedeutung. Sie besteht aus drei Stufen: Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention.

* **Primäre Prävention:** Konzentriert sich darauf, einen Gesundheitszustand oder eine Krankheit zu verhindern, bevor sie auftritt. Beispiele sind Impfungen, das Verbot oder die kontrollierte Verwendung bestimmter Substanzen, verbindliche Sicherheitsvorschriften, Aufklärung über gesunde Ernährung oder tägliche Übungen zur Erhaltung von Gesundheit und Fitness.
* **Sekundäre Prävention:** Ziel ist es, weitere Ereignisse zu verhindern, wenn eine Krankheit oder eine Verletzung bereits aufgetreten ist, weshalb die Früherkennung von größter Bedeutung ist. Beispiele sind routinemäßige Screening-Tests zur Überwachung des Zustands, Veränderungen im Arbeitsumfeld oder eine angepasste Ernährung und tägliche Medikamenteneinnahme zur Kontrolle weiterer Vorfälle.
* **Tertiärprävention:** Ziel ist es, die Krankheit nach der Diagnose in den Griff zu bekommen, indem das Fortschreiten verlangsamt und die Auswirkungen der Behandlung minimiert werden, um die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Zum Beispiel weitere Vorsorgeuntersuchungen, Rehabilitation und Unterstützungsprogramme für Patienten (Institut für Arbeit und Gesundheit, 2015).

Die P4-Medizin ist ein neues Konzept für ein öffentliches Gesundheitsversorgungsmodell, das künstliche Intelligenz und computergestützte Werkzeuge nutzt, um Informationen über den Gesundheitszustand von Patientenpopulationen zu erhalten. Dieses proaktive Instrument kann eine wichtige Rolle bei der Vorbeugung von Krankheiten oder bei der Erkennung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands des Einzelnen spielen, indem es seinen einzigartigen Phänotyp berücksichtigt (Boffetta & Collatuzzo, 2022).

**Phänotyp**

Bezieht sich auf das beobachtbare Merkmal einer Person, wie z. B. Augenfarbe oder Körpergröße, das durch die Ausprägung ihrer Gene und Umweltfaktoren bestimmt wird

**Phänotyp**

Bezieht sich auf die beobachtbaren Merkmale von Individuen (Größe, Augenfarbe, Blutgruppe usw.), die durch ihre genomische Ausstattung bestimmt, aber auch durch Umweltfaktoren beeinflusst werden (National Human Genome Research Institute, 2023).

Faktoren, die die personalisierte Medizin beeinflussen

**Heterogenität von Patienten und Krankheiten**

Jeder Patient hat ein einzigartiges genetisches und molekulares Profil, und keine zwei Individuen werden gleich sein. Die Heterogenität der Patienten bestimmt, wie sie auf eine bestimmte Behandlung oder ein bestimmtes Medikament ansprechen werden. Eine Behandlung und die daraus resultierenden Wirkungen werden durch zwei unterschiedliche Prozesse beeinflusst: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

Die Pharmakokinetik untersucht die Absorption, Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung (ADME) eines Arzneimittels oder einer Behandlung. Die Pharmakokinetik kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden, wie z. B.:

* Phänotyp (Gewicht, Körperoberfläche, Alter, Ethnizität, Geschlecht, Mikrobiom)
* Genotyp (z. B. genetischer Polymorphismus bei metabolisierenden Enzymen oder Transportern)
* Krankheitsreaktion
* Lebensstil und Umwelt
* Therapietreue

Es ist leicht einzusehen, dass bestimmte Veränderungen oder Schwankungen bei einem einzelnen Patienten Auswirkungen darauf haben können, wie ein Arzneimittel aufgenommen und wie effektiv es verteilt oder verstoffwechselt wird, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. So können beispielsweise genetische Veränderungen bei den metabolisierenden Enzymen eines Patienten zu einer Anhäufung des Medikaments im Körper führen, was als Folge des genetisch beeinträchtigten Stoffwechsels schwerwiegendere Nebenwirkungen oder sogar Toxizität hervorrufen kann (Akhoon, 2021);Grogan & Preuss, 2022).

Unter Pharmakodynamik versteht man die Untersuchung der molekularen, biochemischen und physiologischen Wirkungen oder Aktionen eines Arzneimittels an seinem Wirkort (drug target). Die pharmakodynamische Variabilität kann sich darauf auswirken, wie wirksam das Arzneimittel bei einem einzelnen Patienten ist. Wenn beispielsweise genetische Veränderungen am Wirkort oder Rezeptor vorliegen, kann das Arzneimittel nicht wirksam binden, so dass die gewünschte Wirkung schwächer ausfällt oder im Extremfall ganz ausbleibt. Eine genetische Veränderung, die zu einem Polymorphismus im Arzneimittelrezeptor führt, könnte daher bedeuten, dass ein Patient mit einer bestimmten genetischen Variation nicht richtig auf das Arzneimittel anspricht, da das "Ziel" nicht mehr erkannt wird. (Akhoon, 2021).

Krankheiten selbst können heterogener Natur sein. Krebs ist ein Beispiel für eine heterogene Krankheit, da die Krankheit durch eine Vielzahl von Genen verursacht werden kann. Beim malignen Melanom zielt der BRAF-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®, Genentech) selektiv auf bestimmte Tumoren mit einer V600E-Mutation im B-Raf-Gen. Patienten mit kolorektalem Karzinom, die dieselbe V600E-Mutation tragen, können Vemurafenib nur in der Zweitlinientherapie in Verbindung mit einer Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors erhalten, aber BRAF-Inhibitoren können bei metastasiertem kolorektalem Karzinom in der Zweitlinientherapie immer noch eingesetzt werden, wenn sie in Kombination mit einer Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors verwendet werden (ASCO, 2021; Akhoon, 2021; Hyman et al., 2015). Bestimmte seltene Subtypen des Melanoms (malignes Lentigo-Melanom und Schleimhautmelanom) können eine Mutation im KIT-Gen aufweisen, auf die Medikamente abzielen können, die ursprünglich zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie entwickelt wurden, wie z. B. Dasatinib, Imatinib und Nilotinib. Diese Medikamente werden derzeit in klinischen Studien für Patienten mit mutiertem c-KIT-Melanom im Stadium IV erforscht (Cancer.net, 2021).

Eine Krankheit kann mehrere Ursachen haben, die von Variationen in mehreren Genen abhängig sein können. Genetische Heterogenität ist definiert als die genetischen Veränderungen, die zu ähnlichen Krankheitsphänotypen führen, und wird in zwei Unterklassen unterteilt: allelische und locus-Heterogenität. Allelische Heterogenität entsteht durch Varianten an einem einzigen Genort, während Locus-Heterogenität bei Vorhandensein von Varianten an verschiedenen Genpositionen auftritt (National Cancer Institute, n.d.).

**Anwendung und Umsetzung der Präzisionsmedizin**

Jüngste technologische Innovationen, wie die Entwicklung der Next Generation Sequencing (NGS)-Technologie, haben die Umsetzung der PM erheblich erleichtert. NGS kann die Sequenz großer Teile des Genoms einer Person identifizieren und bestimmen (U.S. Food and Drug Administration, 2018). Im Gegensatz zur traditionellen Sequenzierung (oder Sanger-Technik) ermöglicht NGS die schnelle und kostengünstige Sequenzierung von Hunderten bis Tausenden von Genen aus mehreren Proben, die gleichzeitig durchgeführt werden können. NGS wird gemeinhin auch als Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologie bezeichnet. Die Technik wird in 4 Hauptschritten durchgeführt:

1. Isolierung der Nukleinsäure aus der Probe
2. Vorbereitung von DNA- oder RNA-Bibliotheken
3. Amplifikation von Nukleinsäurefragmenten
4. Sequenzierung und Datenanalyse mit bioinformatischen Werkzeugen (AAT-Bioquest, 2022).

Wissenschaftler und Ärzte können DNA- oder RNA-Sequenzdaten nutzen, um genetische Variationen zu erkennen, die bei der Diagnose von Patienten helfen, bessere Therapien entwickeln und das Wissen über komplexe menschliche Krankheiten, einschließlich Krebs, vertiefen können. Diese neue Technik ist in der folgenden Abbildung dargestellt (U.S. Food and Drug Administration, 2018).

Anwendung von NGS in der Krebstherapie

A picture containing text, screenshot, diagram, font

Description automatically generated

Quelle: Bettina Kofler (2023), basierend auf Bunnik & Le Roch (2013); Europäischer Verband der pharmazeutischen Industrie und Verbände (n.d.).

NGS wurde erfolgreich im Bereich Krebs eingesetzt, um genetische Mutationen in verschiedenen Krebsuntergruppen zu identifizieren. Diese Technologie hat neue Erkenntnisse über die Tumorvariabilität bei Prostata-, Brust-, Eierstock- und Bauchspeicheldrüsenkrebs geliefert und wertvolle Informationen im Bereich der hämatologischen Malignome geliefert. Die Entdeckung neuer Krebsgene und ein neues Verständnis des Tumorverlaufs auf der Grundlage genomischer Informationen haben den Weg für neue Ansätze und Behandlungen in diesen Bereichen geebnet (Sabour et al., 2017).

**Myeloischer Vorläufer**

Stammzellen entwickeln sich zu zwei verschiedenen Zelltypen: einem myeloischen Vorläufer, der sich zu roten und weißen Blutkörperchen entwickeln kann, und einem lymphoiden Vorläufer, der sich zu natürlichen Killerzellen und Lymphozyten entwickeln kann.

So ist beispielsweise die akute myeloische Leukämie (AML) eine aggressive Krankheit, die vor allem bei älteren Patienten auftritt und durch die unkontrollierte Produktion unreifer **myeloischer** Vorläuferzellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Unbehandelt ist die AML innerhalb von 2-3 Monaten tödlich. Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf AML, wird in der Regel ein NGS-Panel durchgeführt, um die verschiedenen genetischen Varianten zu erkennen, die der Krankheit zugrunde liegen können. Einige genetische Aberrationen wie **t(8;21)** oder RUNX1 haben eine günstige Prognose (die aufgrund des besseren Überlebens der Patienten als geringes Risiko eingestuft wird), andere wie die FLT-3-Mutation waren früher mit einem hohen Risiko verbunden, da die Überlebenschancen gering waren. Seit der Entwicklung neuer, selektiver FLT-3-Inhibitoren wie Gilteritinib hat sich das Überleben der Patienten jedoch deutlich verbessert. Aufgrund der besseren Ergebnisse für Patienten mit FLT-3-Mutationen durch eine Präzisionsbehandlung hat das European Leukemia Net seine Leitlinien im Jahr 2022 überarbeitet und stuft FLT-3-Mutationen nun als intermediäres Risiko statt wie bisher als hohes Risiko ein (Perl et al., 2019; Rato et al., 2022).

**t(8;22)**

weist auf eine genetische Translokation an Chromosom 8 und 22 hin

Eine frühe Anwendung der Präzisionsmedizin bei Krebs lässt sich anhand der Entwicklung einer gezielten Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) veranschaulichen, einem Blutkrebs, der durch die kontinuierliche Expression und Signalisierung der aberranten Tyrosinkinase BCR-ABL gekennzeichnet ist. Dieses mutierte Protein wird durch ABL auf Chromosom 9 verursacht, das auf Chromosom 22 transloziert, wodurch das fusionierte BCR-ABL-Protein entsteht, das auch t(9:22) oder Philadelphia-Chromosom genannt wird. 95 % der Patienten mit CML tragen diese Mutation in sich. Die Entwicklung von niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren (wie Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib), die auf diesen genetischen Defekt einwirken, hat die Aussichten für CML-Patienten dramatisch verändert: Mehr als 80-90 % der Patienten überleben 10 Jahre oder länger, während es vor 20 Jahren nur 20 % waren. Die Anwendung der Präzisionsmedizin hat eine potenziell tödliche Krankheit in eine chronische Erkrankung verwandelt, die nun erfolgreich überwacht und behandelt werden kann (Jabbour & Kantarjian, 2020).

Präzisionsbehandlungen wurden auch in anderen therapeutischen Bereichen erfolgreich eingesetzt. Bei monogenem Diabetes trägt eine seltene Gruppe von Kindern eine Mutation im Transkriptionsfaktor-Gen *HNF1A.* Es hat sich gezeigt, dass diese Mutation gut auf eine Sulfonylharnstoff-Behandlung anspricht. Eine Sulfonylharnstofftherapie ist auch bei Neugeborenen-Diabetes bei Kindern wirksam, die die Genmutationen *KCNJ11* und *ABCC8* aufweisen, die das Schließen der K+ATP-Kanäle in den Betazellen der Bauchspeicheldrüse blockieren und so deren Depolarisation und die Insulinsekretion verhindern (Delvecchio et al., 2020; Akhoon, 2021).

**Anwendungen der Präzisionsmedizin in der Prävention**

Genetische Variationen des Enzyms CYP450, das für die Verstoffwechselung von Arzneimitteln zuständig ist, können bei Patienten zu einem unterschiedlichen Verstoffwechselungsprofil führen, das sich in einer schnelleren oder langsameren Verstoffwechselung niederschlägt, was wiederum zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen kann. Werden diese genetischen Variationen erkannt, kann die Dosierung des Medikaments angepasst werden, um dieser Variabilität Rechnung zu tragen und so die Entwicklung unerwünschter Ereignisse zu verhindern. Bei HIV kann das Medikament Abacavir bei Patienten, die Träger des Gens HLA-B\*5701 sind, zu einer Multiorganüberempfindlichkeit führen, und es wird empfohlen, vor Beginn einer antiviralen Therapie Gentests durchzuführen, um Patienten auszuschließen, die diese spezielle Mutation tragen.

Die frühzeitige Erkennung und das Wissen um genetische Aberrationen, die mit familiären Krebserkrankungen einhergehen, können genutzt werden, um das Risiko der Krebsentwicklung bei den betroffenen Patienten zu verringern. So wird beispielsweise Patienten, die den genetischen Marker für multiple endokrine Neoplasie-2 tragen, eine totale Thyreoidektomie empfohlen, um medullärem Schilddrüsenkrebs vorzubeugen. Bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen wird eine prophylaktische beidseitige Mastektomie empfohlen, um das Brustkrebsrisiko zu senken. Es hat sich gezeigt, dass eine Mastektomie das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen um 95 % senkt (Akhoon, 2022).

Die genetische Variante *e4* des APOE-Gens kommt bei fast einem Viertel der Bevölkerung vor und erhöht nachweislich das Risiko, an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken, um das bis zu Dreifache. Die frühzeitige Erkennung und Identifizierung dieses Polymorphismus kann sicherstellen, dass spezifische Maßnahmen ergriffen werden, um den kognitiven Verfall zu verlangsamen (Izquierdo, 2021).

Herausforderungen der Präzisionsmedizin

Obwohl sich die Präzisionsmedizin als neues Gebiet in der Medizin etabliert hat, gibt es noch viele Herausforderungen bei der Anwendung von Präzisionstherapien in der klinischen Praxis. Insbesondere ist unklar, wie die Präzisionsmedizin in ein Konzept für die öffentliche Gesundheit umgesetzt werden kann, zumal sich die Präzisionsmedizin hauptsächlich auf kleinere Patientenpopulationen konzentriert. Auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten und der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden gibt es viele neue Entwicklungen, doch aufgrund der hohen Entwicklungskosten und der kleinen Patientenpopulationen, für die sie bestimmt sind, sind ihre Kosten recht hoch, was es den Gesundheitssystemen erschwert, sie den Patienten zur Verfügung zu stellen, wenn die Mittel begrenzt sind. Bei seltenen genetischen Krankheiten haben sich Gen-Editierungstechniken wie die CRISPR-Cas9-Methode als sehr vielversprechend erwiesen, um Gene präzise zu verändern, indem die DNA an bestimmten Stellen geschnitten wird, um Reparaturen vorzunehmen. Viele Forschungsmethoden, Einrichtungen und die Finanzierung der medizinischen Forschung hängen jedoch davon ab, dass Behandlungen für größere Populationen gefunden werden, und die Anpassung von Präzisionstherapien an größere Populationen erweist sich nach wie vor als eine große Herausforderung (Bilkey et al., 2019).

Die erfolgreiche Integration von PM in die Gesundheitssysteme wird von der gemeinsamen Nutzung von Daten auf globaler Ebene abhängen (z. B. von Daten aus klinischen Studien), was dazu beitragen wird, unnötige Doppelarbeit zu vermeiden und somit die zugewiesenen Budgets zu maximieren und die Kosten zu senken ( Akademien Ausschuss der , 2015). Es gibt jedoch einige ethische Fragen, die im Hinblick auf die gemeinsame Nutzung und Analyse von Daten in großem Maßstab zu berücksichtigen sind. So müssen beispielsweise Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen, vor Beginn der Studie eine informierte Einwilligung erteilen, und sie werden darüber informiert, wie ihre Daten verwendet werden. Die informierte Einwilligung gilt jedoch nicht für groß angelegte Analysen (Big Data), so dass Patientendaten (vielleicht sogar sensible Daten) wie genetische Daten oder bestimmte Biomarker im Zusammenhang mit einer Krankheit ohne das Wissen des Patienten verwendet werden könnten. Wenn diese Informationen in die falschen Hände geraten, könnte der Patient dadurch benachteiligt werden, dass er an der Forschung teilgenommen hat oder auf eine bestimmte genetische Krankheit getestet wurde. Aus diesem Grund müssen Regierungen und Entscheidungsträger Regulierungsmaßnahmen entwickeln, um wichtige Faktoren wie die Privatsphäre, persönliche Barrieren und die Bereitschaft zur Teilnahme an der Forschung zu schützen. (Bilkey et al., 2019).

Zukünftiger Ausblick

Um die Wirksamkeit der Ressourcen in den Gesundheitssystemen zu maximieren, sollte das Prinzip des "offenen Systems" angewandt werden, das dazu beiträgt, die Zusammenführung von Daten aus verschiedenen Studiengruppen zu erleichtern, einschließlich umfangreicher Genomdaten und Lebensstilanalysen. Die COVID-19-Pandemie hat gezeigt, wie wichtig ein schneller weltweiter Zugang zu Fallberichten und ein umfassenderes Bewusstsein für soziale Faktoren ist, die die Gesundheit beeinflussen. Durch die Bündelung von Forschungsstudien konnten spezifische Loci im Zusammenhang mit der Anfälligkeit für die Krankheit identifiziert werden, die sich auch auf die Ergebnisse der Patienten auswirken. In jüngster Zeit hat sich die Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) um die Förderung der Zusammenarbeit und Konformität bemüht. Das International Hundred Thousand Plus Cohort Consortium (IHCC) hat mehr als 100 Kohorten aus 43 Ländern zusammengestellt und damit Zugang zu den Daten von über 50 Millionen Teilnehmern erhalten, was einen großen Beitrag zu den globalen Forschungsbemühungen leisten wird (Denny & Collins, 2021).

Die große Herausforderung für die Präzisionsmedizin ist die mangelnde Vielfalt der untersuchten Bevölkerungsgruppen. Die Patientenpopulationen, die an klinischen Studien teilnehmen, sind in der Regel nicht sehr vielfältig, und Patienten mit unzureichendem Zugang zur Gesundheitsversorgung können diese Möglichkeiten verpassen. Diese Menschen haben möglicherweise einen anderen Hintergrund, eine andere genetische Abstammung oder einen anderen Gesundheitszustand, was sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten Arzneimittel auswirken könnte. Eine realistischere Bewertung sozialer Einflussfaktoren und ätiologiebasierte Optimierungen könnten wirksamere Therapien ermöglichen (Denny & Collins, 2021).

Obwohl die Präzisionsmedizin in den letzten 20 Jahren enorme Fortschritte gemacht hat, gibt es immer noch Herausforderungen, um die Präzisionsmedizin für eine größere und vielfältigere Patientenpopulation bereitzustellen.

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte zwei wichtige Veränderungen, die für die Verteilung von Arzneimitteln und die Einhaltung der Zielvorgaben ausschlaggebend sind.
   * *Pharmakokinetische Schwankungen*
   * *Pharmakodynamische Veränderungen*
2. Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) an.

* Wenn günstige wirtschaftliche, unterstützende und soziale Bedingungen gegeben sind, kann PM direkt auf das Gesundheitssystem angewendet werden.
* Die Präventivmedizin zielt darauf ab, die richtige Behandlung für den richtigen Patienten bereitzustellen
* *CRISPR-Cas9 ist eine Gen-Editierungstechnik, die von PM zur Behandlung von Patienten mit monogenen Krankheiten eingesetzt werden könnte.*

1. Die Begriffe Präzisionsmedizin (PM) und personalisierte Medizin können synonym verwendet werden.
   1. Wahr
   2. Falsch

*b) Falsch, die PM bezieht sich auf die Anwendung von Forschung und Wissenschaft, die hinter der Behandlung stehen, während die personalisierte Medizin speziell auf den einzelnen Patienten ausgerichtet ist.*

5.2 Omics-basierte Ansätze für die Entdeckung von Medikamenten

Omic"-Technologien sind ein Bereich der angewandten Forschung, der eine große Menge an komplexen und multidimensionalen molekularen Informationen aus Gewebeproben oder Zellen liefern kann. Beispiele hierfür sind Genomik, Proteomik, Transkriptomik, Metabolomik, Lipidomik und Epigenomik, die jeweils spezifische Informationen über DNA, Proteine, RNA (kodierend und nicht kodierend), Metaboliten, Lipide und epigenetische Veränderungen in einer Zelle liefern können (Conesa & Beck, 2019; Micheel et al., 2012).

**Hoher Durchsatz**

Schnelles und effizientes Verfahren, das insbesondere in der Arzneimittelforschung für die automatisierte Prüfung großer Probensätze eingesetzt wird.

Omics-Technologien werden aktiv in die derzeitige Forschungspraxis integriert, um die Anwendung der Präzisionsmedizin zu unterstützen, und können in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden:

* Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien (HTS): z. B. Genomik, Epigenomik und **Transkriptomik**
* Massenspektrometrie (MS)-basierte Technologien**: z. B.** Proteomik, Metabolomik, Phenomik, Radiomik und Pharmakogenomik (Tebani et al., 2016).

**Transkriptomik**

Analyse der Transkriptionsaktivität (kodierend und nicht kodierend), um Einblicke in zelluläre Funktionen zu gewinnen

Neue Biomarker haben in den letzten zehn Jahren zunehmend an Interesse gewonnen und sind für die aktuelle, gezielte Arzneimittelforschung unverzichtbar. Ein Biomarker ist ein Molekül oder eine Verbindung, die mit einem biologischen Zustand oder einer Krankheit assoziiert ist und die zur Diagnose des Zustands verwendet werden kann. Er kann auch einen therapeutischen Wert haben, indem er den Gesundheitszustand oder das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung vorhersagt (Tebani et al., 2016). Biomarker sind eine vielfältige Gruppe von Molekülen und können von Proteinen, Genen, Markern der Genexpression bis zu Metaboliten reichen. Die Präzisionsmedizin ist eng mit Biomarkern verbunden, und viele neue zielgerichtete Therapien beruhen auf dem Nachweis eines bestimmten Biomarkers, um eine präzise Behandlungsentscheidung treffen zu können. So ist beispielsweise PD-L1 ein Krebs-Biomarker, der bei vielen verschiedenen Krebsarten wie Melanom, Darmkrebs, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und Magenkrebs vorkommt. Die Tumore der Patienten können auf das Vorhandensein dieses Biomarkers untersucht werden, und wenn er einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, können die Patienten eine Immuntherapie in Form von PD-1- (wie Nivolumab oder Pembrolizumab) oder PD-L1-Inhibitoren (wie Avelumab oder Atezolizumab) erhalten (Mishra et al., 2022).

Omics-basierte Ansätze können zusammen mit der Bioinformatik bei der Erstellung und Analyse umfangreicher biologischer Datensätze zur Identifizierung von Arzneimittelzielen helfen. Insbesondere genomweite Assoziationsstudien (GWAS), die Sequenzierung des gesamten Genoms und die Transkriptomanalyse sind wichtige Instrumente für die Analyse der therapeutischen Wirksamkeit neuer Wirkstoffziele, aber auch für die Vorhersage möglicher Nebenwirkungen. Es wurden neue Plattformen zur Entdeckung von Wirkstoffzielen (Drug Target Discovery, DTD) entwickelt, die einzigartige Ressourcen für die Erforschung neuer Targets durch das Screening von Genen, mRNAs, Proteinen, Metaboliten und ihren komplexen Wechselwirkungen bieten. Diese Instrumente haben eine wesentliche Rolle bei der Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit, der Nebenwirkungen und der Toxizität potenzieller neuer Arzneimittelkandidaten gespielt (Paananen & Fortino, 2020).

5.2.1 Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien (HTS)

Die Sequenzierung der gesamten Genominformation kann schnell und genau durch NGS durchgeführt werden, was auch als Ganzgenomsequenzierung (WGS) bezeichnet wird. Die Analyse der proteinkodierenden Regionen der genetischen Information (Exons oder Exom) wird als Ganz-Exom-Sequenzierung (WES) bezeichnet. Durch diese detaillierten Analysen können genetische Varianten, die mit einer bestimmten Krankheit verbunden sind, identifiziert werden (Tebani et al., 2016).

**Genomik**

Die Genomik ist die Untersuchung des gesamten Genoms und seiner Funktionen. Die Genomik befasst sich mit der gesamten [DNA](https://en.wikipedia.org/wiki/DNA), einschließlich der dreidimensionalen (3D) Struktur. Im Gegensatz zur [Genetik](https://en.wikipedia.org/wiki/Genetics), die das Studium einzelner Gene und ihrer Funktionen im Hinblick auf die Vererbung umfasst, bezieht sich die Genomik auf die gemeinsame Charakterisierung und Bewertung aller Gene eines Organismus sowie ihrer Beziehungen und Auswirkungen auf das Individuum (WHO, 2004).

**Mikroarrays**

Werkzeug zum Nachweis der Expression von Tausenden von Genen. Jeder Spot enthält eine bekannte Sequenz oder ein Gen

Die Sanger-DNA-Sequenzierungstechnik, benannt nach Fredrick Sanger (Sanger et al., 1977)war die erste Technik, die zur Analyse des Genoms eingesetzt wurde. Die Sanger-Sequenzierung war für kurze DNA-Sequenzen (bis zu 1000 Basen) geeignet, erwies sich aber auch als teuer, mühsam und zeitaufwändig. Um diese Beschränkungen zu überwinden und weitaus umfangreichere Arrays von Genen zu verarbeiten, wurden neue HTS-Systeme wie NGS und **Microarrays** entwickelt (Tebani et al., 2016).

**Einzelnukleotid-Polymorphismus**

Häufigste Form der genetischen Variation, bei der ein einzelnes Nukleotid (A, T, C oder G) in der Genomsequenz verändert ist und in mindestens 1 % der Bevölkerung vorkommt. Einige bleiben ohne Folgen, andere sind mit Krankheiten verbunden.

Insbesondere Microarrays wurden zur Durchführung von GWAS eingesetzt, die wertvolle Informationen über genetische Varianten wie Einzelnukleotid-Polymorphismen (**SNPs**) und deren Zusammenhang mit Krankheitsrisiken oder -merkmalen liefern. Das Verständnis dieser genetischen Veränderungen und der molekularen Mechanismen, die mit der Beeinflussung von Krankheiten verbunden sind, kann dazu beitragen, potenzielle Ziele für die Arzneimittelentwicklung zu ermitteln. Tausende von Genen, die zu komplexen Krankheiten beitragen, wurden bisher entdeckt, und 10 000 starke Assoziationen zwischen genetischen Varianten und komplexen Merkmalen wurden festgestellt. Es ist jedoch nicht immer klar, wie bestimmte Varianten bestimmte nachgeschaltete Signalwege beeinflussen und Krankheiten verursachen können. Aus diesem Grund werden genomische Informationen häufig mit transkriptomischen Daten kombiniert, bei denen die Genexpressionsdaten von Krankheits- und Kontrollpopulationen verglichen werden. Ein neuer Bereich, die Pharmakogenomik, ist im Entstehen begriffen und untersucht die Auswirkungen genetischer Variationen auf das Ansprechen oder den Stoffwechsel von Medikamenten. So lässt sich vorhersagen, ob ein Medikament bei einem bestimmten Patienten wirkt (Wirksamkeit), aber auch, ob mit Vergiftungen zu rechnen ist (aufgrund von Variationen im Arzneimittelstoffwechsel). Pharmakogenomische Datenbanken und GWAS-Daten werden derzeit für die Suche nach neuen Arzneimittelzielen eingesetzt, aber auch für die Neupositionierung von Arzneimitteln sowie für Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien (Paananen & Fortino (2020)).

**Epigenomik**

**Chromatin**:

Mischung aus DNA und Proteinen, die Chromosomen bilden. Einige Proteine, z. B. Histone, komprimieren die DNA, damit sie in den Zellkern passt (Nat Hum Genome Res Inst, 2023)

Das Epigenom ist durch chemische Veränderungen der DNA, der Histone, der Nicht-Histon-Proteine und der Kern-RNA gekennzeichnet und kann die Genexpression beeinflussen, ohne die Reihenfolge der Nukleotidbasen (A, G, C, T) der DNA zu verändern. Diese Veränderungen können vererbt werden. Die häufigsten epigenetischen Veränderungen sind [DNA-Methylierungen](https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_methylation), Histonmodifikationen, microRNA (miRNA)-Expressionen und Chromatinkondensationen, die reversibel sein oder an Tochterzellen vererbt werden können. Epigenetische Methoden zum Nachweis dieser Veränderungen sind:

* ChIP-seq (Chromatin Immunoprecipitation Sequencing) - zur Identifizierung von DNA-verknüpften Proteinbindungsstellen
* DNase-seq - Bewertung der regulatorischen Regionen des Genoms
* ATAC-seq und DNA-Methylierung - für Transposase-zugängliche Chromatin-Sequenzierung zur Darstellung von genomweitem Chromatin (Tebani et al., 2016).

Mit Hilfe der Epigenetik lässt sich feststellen, wie das Genom durch Umweltfaktoren beeinflusst wird, die wiederum die Zugänglichkeit der DNA beeinflussen können. Durch neue internationale Forschungsinitiativen wie das Human Epigenome Project und das International Human Epigenome Consortium expandiert dieses Gebiet rasch.

So kann beispielsweise die Expression von Genen, die zu einem späteren Krankheitsrisiko durch Atherosklerose oder Bluthochdruck beitragen, durch frühe Lebensereignisse wie Fehlernährung oder Umweltexposition verändert werden. Es konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin-B12-Mangel in einer kritischen frühen Phase eine treibende Kraft für diese epigenetischen Veränderungen sein könnte und zum späteren Krankheitsrisiko beiträgt (Loscalzo und Hardy, 2014).

**Transkriptom**

das gesamte Spektrum der von einem Organismus exprimierten mRNA oder der von einer Zelle produzierten Transkripte

**Transkriptomik**

Das **Transkriptom** ist die vollständige Sammlung von RNA-Transkripten, die aus einer DNA-Sequenz hervorgehen. Die Expression von RNA in einer bestimmten Zelle oder einem bestimmten Gewebe kann Informationen über den Funktionszustand liefern. Das Transkriptom umfasst alle Transkripte wie z. B.:

* Boten-RNA (mRNA) (kodierende RNA), macht nur 1-2% des Transkriptoms aus
* ribosomale RNA (rRNA) (nicht kodierende RNA)
* Transfer-RNA (tRNA) (nicht kodierende RNA)
* andere nicht codierende RNAs
  + RNA-Interferenz (RNAi)
  + [microRNA](https://en.wikipedia.org/wiki/MicroRNA) (miRNA)
  + [kleine interferierende RNA](https://en.wikipedia.org/wiki/Small_interfering_RNA) ([siRNA](https://en.wikipedia.org/wiki/Small_interfering_RNA))

Die Transkriptomik kann wichtige quantitative Informationen über das Niveau der Genexpression während der Entwicklungsstadien und unter physiologischen Krankheitsbedingungen liefern. Technologien wie Microarrays, die RNA-Transkripte mit DNA-Sonden kombinieren/hybridisieren, werden eingesetzt, um wichtige Informationen über Expressionsmuster zu gewinnen. Auch die RNA-Sequenzierung (RNAseq) mittels HTS-basierter Methoden wird häufig eingesetzt, um 5′- und 3′-Enden, Transkriptionsinitiationsregionen und Spleißmuster zu untersuchen (Tebani et al., 2016; Wang et al., 2009).

Lange Zeit ging man davon aus, dass die RNA weniger wichtig ist als die DNA und entsorgt wird, wenn die RNA-Funktion erfüllt ist. Thomas R. Cech und Sidney Altman, die sich 1989 den Nobelpreis für Chemie teilten, entdeckten jedoch, dass RNAs nicht nur passive Botenstoffe sind, sondern ihre eigenen Funktionen haben. Neben dem Transport der DNA-Anweisungen können RNAs die Genexpression regulieren und auch als biologische Katalysatoren, wie z. B. Enzyme, fungieren.

RNA kann komplexe dreidimensionale (3D) Strukturen bilden, die als RNA-Enzyme oder "Ribozyme" bekannt sind, und sie kann zur Beschleunigung verschiedener biochemischer Reaktionen beitragen. Eine Art von nicht-kodierender RNA, die RNA-Interferenz (RNAi), spielt eine regulierende Rolle für die Genexpression beim Menschen (Chech, 1989).

[Small interfering RNA](https://en.wikipedia.org/wiki/Small_interfering_RNA) ([siRNA](https://en.wikipedia.org/wiki/Small_interfering_RNA)), auch bekannt als short interfering oder silencing RNA, ist eine Klasse von nicht-kodierender, doppelsträngiger RNA, die im Rahmen des RNA-Interferenzweges wirkt. Diese degradieren mRNA nach der Transkription (Chech, 1989). RNAs sind also nicht nur Gegenstand der Transkriptomik, sondern auch der Epigenomik.

Die Erstellung von Transkriptom-Profilen wurde in großem Umfang genutzt, um menschliche Krankheiten auf genetischer Ebene zu untersuchen. Viele molekulare Biomarker wurden durch die Transkriptomanalyse und die Sequenzierung der Gesamt-RNA entdeckt. RNA-seq ermöglicht die Analyse und Quantifizierung niedrig exprimierter Gene mit dieser neuen HTS-Methode, was zuvor mit Microarray-Analysen nicht möglich war. Diese Methode findet Anwendung im Bereich der Krebserkrankungen, da spezifische Spleißereignisse nachweislich zur Entstehung der Krankheit beitragen. Die komplexe Interaktion zwischen der epigenetischen Regulierung des alternativen Spleißens und den Krankheitsmodellen ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. Transkriptomanalysen können nützlich sein, um Einblicke in menschliche Krankheiten zu gewinnen, aber auch, um Patienten auf der Grundlage ihres molekularen Profils für klinische Studien zu stratifizieren (Casamassimi, 2017).

5.2.2 Massenspektrometrie (MS)-gestützte Technologien

Die Massenspektrometrie (MS) ist eine analytische Methode zur Messung des Masse-Ladungs-Verhältnisses von Molekülen in einer chemischen oder biologischen Probe. Sie kann auch zur Berechnung des genauen Gewichts der Komponente verwendet werden. Aus Gründen der Empfindlichkeit und Spezifität sind MS-Geräte in der Regel mit Flüssigkeitschromatographiesäulen (LC-MS) ausgestattet, um die Menge einer bestimmten Verbindung in einem Flüssigkeitsgemisch zu trennen, zu identifizieren und zu messen. MS-basierte Technologien sind wichtige Methoden zur Erforschung von Proteinen und Metaboliten (Tebani et al., 2016).

**Proteomik**

Das Proteom umfasst die Expression aller Proteine in einem biologischen Organismus. Die Proteomik ist eine neue Analysetechnik, die den gesamten Proteingehalt einer Zelle, eines Gewebes oder eines Organismus unter bestimmten Bedingungen untersucht. Proteine bestehen aus unterschiedlichen 3D-Strukturen, Bestätigungen und Wechselwirkungen, was ihre Funktionalität erhöht, aber auch die Komplexität des Proteoms erhöht. Mit Hilfe von MS oder Protein-Mikroarrays können Hunderte von menschlichen Proteinen und Peptiden aus kleinen Proben (z. B. Körperflüssigkeiten oder Gewebe) nachgewiesen werden. Häufig angewandte Methoden zur Analyse komplexer Proteome sind:

* zweidimensionale Polyacrylamid-Gelelektrophorese (2D-PAGE)
* LC-MS
* Mikroarrays

Aufgrund der Komplexität der Daten, die sich aus den Analysen ergeben, wird die Proteomik hauptsächlich in der Forschung eingesetzt, es gibt jedoch auch einige Anwendungen in der klinischen Praxis (Tebani et al., 2016).

Die Proteomik kann bei der Erstdiagnose einer Krankheit helfen. Die Entwicklung neuer Krebs-Biomarker, wie z. B. überexprimierte Proteine im Blut oder Gewebe, wurde durch die Anwendung der Proteomik erheblich gefördert. Biomarker können diagnostisch, prognostisch oder prädiktiv sein. Ein Beispiel: HER-2 ist ein prädiktiver Biomarker für Brustkrebs und kann bei Patienten, die positiv auf HER-2 getestet werden, das Ansprechen auf den HER-2-Antikörper Trastuzumab vorhersagen. Die Mutation des Gens des Kirsten-Ratten-Sarkom-Virus bei Darmkrebs kann vorhersagen, welche Patienten gegen eine Behandlung mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-Inhibitoren (wie Cetuximab) resistent sind (Al-Amrani et al., 2021).

Mit proteomischen Ansätzen lassen sich spezifische Muster vieler verschiedener Proteine und nicht nur eine einzelne Veränderung des Proteingehalts nachweisen, auch beim Übergang vom gesunden zum kranken Stadium. Diese krankheitsbedingten Veränderungen können sich aus einem spezifischen Prozess des Proteinabbaus entwickeln, der zu einer Überexpression und/oder abnormalen **Ablösung von Ektodomänen** von Membranproteinen führt (Al-Amrani et al., 2021).

**Ektodomänenabwurf**

Verlust der extrazellulären (äußeren) Teile von Proteinen, die sich auf der Zelloberfläche befinden.

Die Proteomik findet auch in der Arzneimittelforschung breite Anwendung. Da viele Proteine an der Entstehung von Krankheiten, insbesondere Krebs, beteiligt sind, wurde die "Onkoproteomik" eingesetzt, um neue Krebsmedikamente für Dickdarm-, Brust-, Mastdarm-, Prostata- und Gehirnkrebs zu finden.

Es gibt jedoch auch Einschränkungen bei dieser Technologie. Die Veränderung der Proteinexpression hängt von der Umgebung und dem Zelltyp ab, was die Komplexität erhöhen kann. Darüber hinaus können die Probenvorbereitung und -manipulationstechniken die Qualität der Daten stark beeinflussen. Diese neue Technologie ist jedoch sehr schnell und empfindlich und kann bei der Suche nach neuen Biomarkern für ungedeckte medizinische Bedürfnisse helfen, um die Entwicklung neuer und wirksamer Therapien zu unterstützen (Al-Amrani et al., 2021).

**Metabolomics**

Das Metabolom wurde definiert als die qualitative und quantitative Sammlung aller in der Zelle vorhandenen niedermolekularen Moleküle (Metaboliten), die an allgemeinen Stoffwechselreaktionen beteiligt sind und für die Aufrechterhaltung, das Wachstum und die normale Funktion einer Zelle erforderlich sind (Færgestad et al., 20010).

Aminosäuren, Fettsäuren, Kohlenhydrate, Vitamine und Lipide sind alle Teil des Metaboloms. Das Metabolom hängt von dem untersuchten Organismus ab und verändert sich aufgrund der chemischen Reaktionen, die in einer Zelle ablaufen. Die Metabolomik analysiert die biochemischen Eigenschaften von Metaboliten und wie sie sich in Abhängigkeit von internen oder externen Faktoren (genetische oder Umweltveränderungen) verändern (Clish, 2015).

Zu den Analysemethoden für die Metabolomik gehören:

* MS
* Kernspinresonanz (NMR)
* Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS)

die eine bessere Charakterisierung des Metaboloms ermöglicht haben (Tebani et al., 2016).

In einer Fallstudie wurden Urinproben von Neugeborenen aus 14 klinischen Zentren mittels NMR analysiert, um die chemischen Veränderungen von 65 Metaboliten zu bestimmen. Es wurde eine Referenzdatenbank erstellt, in der spezifische Metaboliten aufgeführt sind, die sich zwischen Patienten und gesunden Personen unterscheiden. Mit dieser Methodik konnten Informationen über Krankheiten wie Phenylketonurie, kongenitale Hypothyreose und Biotinidase-Enzymmangel ermittelt werden (Aygen et al., 2014; Tebani et al., 2016). Die Metabolomik kann auch bei der Entdeckung von Arzneimitteln helfen, indem sie wichtige Informationen über mögliche Zielstrukturen und die für die Bindung erforderlichen 3D-Formen von Arzneimitteln liefert (Cuperlovic-Culf & Culf, 2016).

Neu entstehende Omics- und Multi-omics-Ansätze

**Phänomik**

Die Phänomik ist eine neue Methode, die Aufschluss darüber gibt, wie die Gene auf Umweltveränderungen reagieren. Der "Phänotyp" ist das beobachtbare Merkmal eines Individuums, z. B. Größe oder Augenfarbe, das durch die genomischen Informationen des Individuums (Genotyp), aber auch durch Umweltfaktoren bestimmt wird. Diese Informationen können dazu beitragen, zu verstehen, wie wir auf Umwelteinflüsse reagieren und wie dies die Entwicklung und den Verlauf von Krankheiten beeinflusst oder beeinträchtigt. Die Phänomik besteht aus der tiefen Phänotypisierung (DP) und der phänomischen Analyse (PA), wobei die DP Daten aus der klinischen Beurteilung, der Laboranalyse, der Pathologie und der bildgebenden Analyse kombiniert, während die PA Muster und Beziehungen analysiert, die bei der Betrachtung von Genotyp-Phänotyp-Assoziationen beobachtet werden können (Tebani et al., 2016).

Der Phänotyp ist das beobachtbare Merkmal einer Person, wie z. B. Größe, Augenfarbe usw., das durch genomische Informationen (Genotyp), aber auch durch Umweltfaktoren bestimmt wird. Anhand von Phänotypen lassen sich verschiedene klinische Erscheinungsformen einer Krankheit bestimmen. Bei Asthma zum Beispiel gibt es verschiedene Schweregrade, und die Patienten können nach dem Phänotyp der Krankheit kategorisiert werden, je nachdem, wie sie auf der Grundlage ihres klinischen Erscheinungsbildes auf die Behandlung ansprechen werden. Patienten mit schwerem Asthma sprechen anders an als Patienten mit einer leichten Erkrankung. Einige Patienten sprechen möglicherweise auf eine bestimmte Therapie an, während andere eine Resistenz zeigen könnten. Die Phänotypisierung ist hilfreich, um den klinischen Phänotyp mit dem Mechanismus der Krankheit zu verknüpfen und so Patienten zu identifizieren, die möglicherweise nicht auf eine bestimmte zielgerichtete Medikation ansprechen (Chung und Adcock, 2013).

**Radiomics**

Die Radiomik ist vor etwa zwei Jahrzehnten aus dem Bereich der Radiogenomik hervorgegangen, in dem untersucht wurde, wie die Genexpression die Empfindlichkeit gegenüber Strahlentherapie beeinflusst. Dieser Bereich hat in den letzten Jahren ein beträchtliches Wachstum erlebt und neue Forschungsergebnisse für die medizinische Bildgebung hervorgebracht. Diese expandierende Methodik ermöglicht die Erforschung der "Raum-Zeit"-Heterogenität von Tumoren auf mikroskopischer und makroskopischer Ebene. Bei der Radiomik wird eine große Anzahl von Röntgenbildern im Hochdurchsatzverfahren mit Hilfe von Algorithmen für computergestützte Verarbeitung und maschinelles Lernen ausgewertet (Aiello, 2022). Radiomikdaten können bei der Erstellung von Patientenprofilen helfen; so können beispielsweise Krebspatienten auf der Grundlage von medizinischen Bildern von Tumoren, die aus verschiedenen Perspektiven aufgenommen wurden, in Untergruppen eingeteilt werden.

Bei der Entwicklung von Arzneimitteln können radiomikroskopische Informationen dazu beitragen, ein genaueres Profil von Patienten, Tumoren und Therapien zu erstellen, um bestimmte Muster oder Ähnlichkeiten zu erkennen. Radiomik sowie genetische Daten von Patienten können bei der Planung klinischer Studien helfen, indem Patienten mit gemeinsamen Merkmalen, die am ehesten auf die Therapie ansprechen, in Gruppen eingeteilt werden, wodurch sich die Erfolgsquote der Studie verbessert. Die Radiomik ist eine weitere Methode, die bei der Entwicklung gezielterer und präziserer Medikamente für Patienten hilft. (Higgins, 2021).

**Pharmakogenomik**

Die Heterogenität der Patienten kann die Wirksamkeit von Therapeutika in bestimmten Untergruppen einschränken und zu schweren Nebenwirkungen führen. Diese Abweichungen können auf genetische Unterschiede zwischen Patienten zurückgeführt werden, die die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln beeinflussen. Die Pharmakogenomik erforscht die Beziehung zwischen Genetik und der Wirkung von Arzneimitteln mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu verbessern, und stellt eine weitere wichtige Methode für die Anwendung der Präzisionsmedizin dar (Mlakar et al., 2016).

Informationen über Genomik und Pharmakogenomik können bei der Entwicklung geeigneter Biomarker zur Diagnose und Überwachung von Krankheiten helfen. Auf der Grundlage der Werte spezifischer Biomarker bei einzelnen Patienten können geeignete Behandlungsanpassungen vorgenommen werden (z. B. Auswahl der richtigen Behandlung und Dosierung), was dazu beitragen kann, das Ansprechen auf Medikamente vorherzusagen, Nebenwirkungen zu verringern und die Wirksamkeit zu erhöhen. Ein Beispiel: Methotrexat (MTX), ein Krebsmittel gegen Folate, wird seit über 60 Jahren in der Krebstherapie eingesetzt. Pharmakogenomische Analysen haben gezeigt, dass Varianten des MTHFR-Rezeptors (der für die Verstoffwechselung von MTX verantwortlich ist) bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit Toxizitäten, Überleben und Dosisexposition in Zusammenhang stehen. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge kann daher wichtige und entscheidende Informationen vor Beginn der Therapie liefern (Emilien et al., 2000).

**Multi-Omics-Strategien und Arzneimittelentdeckung**

Die "Omics"-Technologie liefert wichtige Informationen über den Unterschied zwischen Normal- und Krankheitszuständen. Da "Omics"-Methoden einfacher durchgeführt werden können und für die klinische Praxis leichter zugänglich sind, zeichnet sich ein Trend ab, Technologien zu kombinieren, um mehrdimensionale Informationen zu erhalten.

So kann beispielsweise bei Krebspatienten eine detaillierte Tumorproﬁlierung mit Hilfe einer Multi-omics-Methode durchgeführt werden, bei der Proteinspiegel, der phosphorylierte Zustand von Proteinen (Aktivierung) und Transkriptomik für die Entscheidung über geeignete Krebsmedikamente herangezogen werden (Jameson et al., 2014). Eine kürzlich durchgeführte Analyse von Genom- und Proteomdaten hat gezeigt, dass Veränderungen im PI3K-Signalweg bei Hormonrezeptor-positiven Brustkrebspatientinnen sehr häufig sind, was für die Wahl der richtigen gezielten Therapie genutzt werden kann.

Omics- und Multi-omics-Ansätze spielen eine wesentliche Rolle beim Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen, die bei der Auswahl der richtigen Arzneimitteltherapie helfen können, um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Behandlungen zu verbessern. Für einen stärker integrierten Ansatz in der Arzneimittelentwicklung wie auch in der klinischen Praxis müssen jedoch noch einige Herausforderungen bewältigt werden (Paananen & Fortino, 2019).

Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte zwei weitere wichtige Funktionen der RNA, abgesehen von der Übertragung der DNA-Anweisungen

* *Es kann als Enzym fungieren*
* *Es kann die Genexpression regulieren*

1. Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) zu Metabolomics an

* Es handelt sich um die Untersuchung der Genomanalyse
* *Sie kann die Analyse von Blut umfassen*
* *Sie kann die Analyse von Urin umfassen*

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Ein *Biomarker* ist ein molekularer Marker, der bei der Diagnose, der Wahl der Behandlung und dem Management einer bestimmten Krankheit oder eines bestimmten Zustands helfen kann.

5.3 *In* Silico-Versuche

*In silico*" ist pseudolateinisch und leitet sich von dem Wort "in silicon" ab, das sich auf das Silizium in einem Computerchip bezieht. Es beschreibt experimentelle Techniken, die von einem Computer durchgeführt werden. *In silico* hat in den letzten zehn Jahren stark an Bedeutung gewonnen und wird mehr und mehr in den Prozess der Arzneimittelentwicklung integriert. Während die *In-vitro-, die In-vivo-* und die klinische Forschung die Säulen der traditionellen Arzneimittelentwicklung waren, ermöglichen verbesserte Computermodelle und Analysetechniken ausgefeilte Simulationen und Vorhersagen natürlicher Prozesse, wodurch sich die Informationen über Krankheitsbereiche, Arzneimittelziele und biomedizinische Eigenschaften von Substanzen erheblich verbessern. In-silico-Computersimulationen und Modellierungsszenarien finden breite Anwendung in der Diagnose, Behandlung und Prävention von Krankheiten (Pappalardo et al., 2018).

5.3.1 Implementierung von Rechentechniken in IST

TIG nutzen verschiedene Modellierungs- und Simulationsmethoden, die von grundlegenden Computertechniken wie agentenbasierter Modellierung (ABM) oder maschinellem Lernen (ML) bis hin zu komplexen mathematischen Modellen reichen, z. B. Differentialgleichungen, Regressionsmodelle und Finite-Elemente-Analysen (Pappalardo et al., 2018).

**Agentengestützte Modellierung (ABM)**

ABM-Techniken werden in der Präzisionsmedizin eingesetzt, um die optimale Dosierung von Arzneimitteln zu bestimmen oder um festzustellen, wann ein Medikament verabreicht werden muss, um die beste therapeutische Wirkung zu erzielen. Sie haben auch bei der Vorhersage von Immunreaktionen für die Entwicklung von Impfstoffen geholfen (Pappalardo et al., 2018). In der Phase der klinischen Studien kann es virtuelle Patienten simulieren und berechnen, wie viele Patienten für die Studie erforderlich sind, um statistische Signifikanz zu erreichen. Weitere Anwendungen sind die Vorhersage von Arzneimittelwirkungen in Bevölkerungsgruppen, die normalerweise von klinischen Studien ausgeschlossen sind (z. B. ältere Menschen oder Kinder). So könnten beispielsweise die optimalen Antibiotikadosen und -zeitpläne für eine Tuberkulosebehandlung mit Hilfe eines hybriden Rechenmodells ermittelt werden, das aus ABM, pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modellen und einem mathematischen Optimierungsansatz besteht (Cicchese et al., 2017; Curreli et al., 2022). Einer der Nachteile des ABM ist jedoch die enorme Computerleistung, die für die Durchführung dieser Berechnungen erforderlich ist.

**Maschinelles Lernen (ML)**

Maschinelles Lernen ist die Anwendung von künstlicher Intelligenz (KI) und kann bei der Auswertung großer Mengen von Patientendaten helfen, um komplexe biologische Muster zu erhalten. Der Hauptvorteil von ML liegt in der inhärenten Fähigkeit zur Validierung komplexer Entscheidungen durch das Trainieren von Modellen und den Vergleich von Eingabedaten. ML-Ansätze werden jedoch hauptsächlich für die explorative Modellierung eingesetzt und eignen sich nicht für die Modellierung von Krankheiten. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln kann mit Hilfe von ML vorausgesagt werden (Pappalardo et al., 2018).

ML wurde eingesetzt, um riesige Datenmengen aus der Forschung und der Literatur zusammenzuführen, um molekulare Mechanismen und komplexe Arzneimittel-Protein-Interaktionen vorherzusagen. Sie kann auch im präklinischen Prozess hilfreich sein, indem sie die Synthese von Arzneimittelkandidaten unterstützt und vorhandene klinische Daten analysiert. Darüber hinaus kann es auch für die klinische Entscheidungsfindung und andere Anwendungen im Gesundheitswesen eingesetzt werden (Weissler et al., 2021). Wichtige KI-Begriffe und ihre Erklärungen sind in **Tabelle 1** aufgeführt:

|  |  |
| --- | --- |
| Wichtige AI-Begriffe | Beschreibung |
| Maschinelles Lernen (ML) | Anwendung von KI; mathematischer Computeralgorithmus, der die Leistung und Fähigkeiten durch kontinuierliche Datenexposition steigert |
| Tiefe neuronale Netze | Unterart von ML, bei der durch Interaktionen komplexe Aufgaben oder hochdimensionale Aufgaben entstehen können (z. B. natürliche Sprachverarbeitung) |
| Trainingssatz | Datensatz, der dem Modell beibringt, die Parameter zu optimieren, um die gewünschte Aufgabe zu erfüllen |
| Testsatz | Datensatz, auf dem die Leistung eines zuvor trainierten Modells getestet wird |
| Validierungssatz | Datensatz, der zur Validierung der Leistung und zur Bestimmung der Parameter des Modells während des Trainings verwendet wird |
| Klinische Simulation | Entwurf virtueller Organismen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln, um Tierversuche oder menschliche Probanden zu reduzieren |
| Digitale Zwillinge | Digitale Darstellung eines realen Objekts zur Verbesserung des Informationszugangs und der Entscheidungsfindung; z. B. In-silico-Patienten, die durch Training neuronaler Netze mit realen Patientendaten erzeugt werden |
| Bio-Simulation | Verwendet Differentialgleichungen oder physikalische Ansätze zur Simulation der menschlichen Physiologie. ML kann bei der Optimierung von Biosimulationsmodellen zur Verbesserung der Präzision helfen |
| Individualisierte prädiktive Modellierung | Entwicklung von Vorhersagemodellen, die sich an persönliche Merkmale anpassen, um deren Auswirkungen auf Patienten zu untersuchen |
| Computergestützte Versuchsplanung | Verfahren zur Entwicklung, Verwaltung und Verbesserung von Verfahren für klinische Prüfungen |

**Tabelle 1:** Wichtige Begriffe der KI im Kontext von IST. (Erkoc & Kofler, 2023) basierend auf Weissler et al., 2021).

Viele ML-Anwendungen basieren auf tiefen neuronalen Netzen, die eine Unterklasse von ML sind. Neuronale Netze können therapeutische Verabreichungsstrategien innerhalb der Grenzen eines bestimmten biologischen Systems optimieren. So wurde beispielsweise ein Ansatz zur Modellierung neuronaler Netze verwendet, um Parameter vorherzusagen, die sich auf die Genverabreichung an bestimmte Krebszellen auswirken, um die zugrunde liegende Anomalie zu korrigieren. Die Versuchsergebnisse aus 21 Datensätzen wurden willkürlich in Trainings- und Validierungssätze aufgeteilt und lieferten interessante Vorhersagedaten darüber, wie das Problem anzugehen ist (Dogan et al., 2022). Die Vorhersage von Schlüsselparametern auf Zielsystemen mit reduziertem Untersuchungsaufwand und -kosten könnte neue Möglichkeiten für die Zukunft der pharmazeutischen Arzneimittelentwicklung eröffnen.

Differentialgleichungen

Differentialgleichungen sind mathematische Funktionen, die einen oder mehrere Terme und Ableitungen von einer oder mehreren Variablen enthalten. Sie werden in der angewandten Mathematik, in der Chemie und im Ingenieurwesen in großem Umfang zur Modellierung physikalischer, chemischer und biologischer Prozesse verwendet (z. B. zur Beschreibung einer Wellenfront oder der chemischen Kinetik).

Diese Gleichungen können zur Vorhersage der Tumordynamik und zur Beschreibung des Verlaufs von Infektionen verwendet werden. In einem auf Differentialgleichungen basierenden Tumormodell kann zum Beispiel die Heterogenität von Tumorzellen oder die Hemmung/Aktivierung wichtiger Signalwege simuliert werden, um spezifische Medikamente zur Lösung des Problems zu entwickeln. Darüber hinaus lässt sich durch ein besseres Verständnis des genauen Wirkmechanismus die Wirksamkeit von Arzneimittelkandidaten leichter vorhersagen (Truong et al., 2022).

Diese Methode hat jedoch ihre Grenzen, da die Suche nach Lösungen für eine breite Palette von Gleichungen die Verwendung numerischer Näherungsverfahren zur Beschreibung der Dynamik in lebenden Organismen erfordert. Da diese Methode mit Näherungswerten arbeitet, ist es nicht immer möglich, genaue Projektionen auf das untersuchte biologische System zu erstellen (Pappalardo et al., 2018).

In-Silico-Anwendungen in der Medikamentenentwicklung

Die In-silico-Modellierung hat die moderne Arzneimittelforschung revolutioniert. Es handelt sich dabei um Verfahren und Prozesse, die in einer virtuellen Umgebung entwickelt wurden, um virtuelles Screening, Moleküldesign, Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, ADME-Modellierung und Bewertungen von Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Ziel zu unterstützen (Doytchinova, 2022). Sie kann auch bei der Planung klinischer Studien sowie bei der Vorhersage kommerzieller Aktivitäten nach der Markteinführung eines Produkts helfen.

Die Entwicklung einer neuen Behandlung erfolgt in drei verschiedenen Phasen: (1) Entdeckung, Design und Screening, (2) vorklinische Bewertungen und (3) klinische Versuche. Da die Entwicklung eines neuen Medikaments im Durchschnitt rund 2,3 Mrd. US-Dollar kostet, können prädiktive Bewertungen bei der Suche nach Kandidaten mit größeren Erfolgsaussichten sehr hilfreich sein. Auf diese Weise werden die Ressourcen optimal genutzt und die Zeit und die Entwicklungskosten für eine potenzielle neue Behandlung reduziert (Wang et al., 2022).

**(1) Entdeckung, Design und Screening von Arzneimitteln**

Der erste Schritt der Arzneimittelentdeckung beginnt mit der Identifizierung eines biologischen/pharmakologischen Ziels und dem Screening von Tausenden oder Zehntausenden von Verbindungen, um die Zielaktivität zu ermitteln. Heutzutage werden ausgefeiltere Methoden wie das "rationale Arzneimitteldesign" angewandt, wodurch die Möglichkeit, ungeeignete Kandidaten zu finden, erheblich verringert wird. In-silico-Experimente zur Pharmakokinetik und -dynamik können durchgeführt werden, um die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung (ADME) potenzieller Wirkstoffkandidaten vorherzusagen und Prognosen darüber zu erstellen, wie der Wirkstoff an das beabsichtigte Ziel gebunden werden könnte (Doytchinova, 2022).

**(2) Präklinische Bewertungen**

In-vitro- und In-vivo-Tests schließen die präklinische Entwicklungsphase ab. Mit Hilfe von In-silico-Experimenten kann vorhergesagt werden, wie sich der Wirkstoff in bestimmten Zelllinien verhält, oder es kann beurteilt werden, welche Zelllinien sich am besten für die Durchführung der ersten Bewertungen eignen. Sie können auch die Leistung in lebenden biologischen Organismen (z. B. Mäusen, Ratten usw.) durch eine virtuelle Umgebung vorhersagen und haben dadurch das Potenzial, Tierversuche zu minimieren oder zu reduzieren und Kosten zu sparen (Wang et al., 2022). Da viele Arzneimittel über die Leber verstoffwechselt werden, können neue **"Organ-on-Chip"**-Bewertungen dazu beitragen, die Wirkung des Arzneimittels auf die Leber vorherzusagen. Wird eine zu starke Toxizität vorhergesagt, kann der Arzneimittelkandidat aufgegeben werden, bevor er das Stadium der klinischen Prüfung erreicht, wodurch eine toxische Exposition der Patienten verhindert wird (Fosse et al., 2023).

**Organ-auf-Chip**

Computermodell, das die Biologie menschlicher Organe nachahmt, um die Wirkung und Toxizität von Medikamenten vorherzusagen

**(3) Phase der klinischen Prüfung**

Die Phase der klinischen Prüfung besteht aus drei verschiedenen Phasen:

* Phase I: 20-40 gesunde Freiwillige oder Patienten (z. B. für Krebsmedikamente) zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit, Informationen zur Dosierung
* Phase II: 80-300 Patienten; Dosiserweiterungen, Sicherheit und Wirksamkeit in der Zielgruppe
* Phase III: 300-1000+ Patienten; Sicherheit und Wirksamkeit in großen, gezielten Patientenpopulationen

Ein weit verbreiteter Ansatz ist die Strategie der Erstellung digitaler Zwillinge, bei der die Reaktionen von Patienten auf Behandlungen auf der Grundlage früherer Patientendaten simuliert werden. Krankheiten wie Multiple Sklerose (MS) und die Alzheimer-Krankheit (AD) wurden erfolgreich auf der Grundlage von digitalen Zwillingsanwendungen modelliert, indem Daten von Patienten mit der Krankheit verwendet wurden (Wang et al., 2022).

In Phase-I-Studien werden die Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Arzneimittels in einer kleinen Gruppe von gesunden Freiwilligen oder Patienten getestet. IST kann bei der Berechnung der optimalen Dosis auf der Grundlage mathematischer Optimierungsmethoden helfen. So kann beispielsweise die Optimierung der Verabreichungspraxis von Impfstoffen dazu beitragen, langfristig eine bessere Immunaktivierung zu erreichen. Eine typische Einschränkung von Phase-I-Studien ist die geringe Teilnehmerzahl, die dazu führen kann, dass unerwünschte Ereignisse aufgrund mangelnder Variabilität in der kleinen Stichprobengruppe unterrepräsentiert sind. Diese Einschränkung kann mit Hilfe eines IST-Ansatzes überwunden werden, indem die notwendige Variabilität durch die Zuweisung von Teilpopulationen simuliert wird. (Pappalardo et al., 2018).

IST kann auch in Phase-II-Studien eingesetzt werden, um das Medikament an virtuellen Patienten mit der betreffenden Krankheit zu testen. Dies könnte die Zahl der für Phase II benötigten realen Patienten verringern und Zeit und Kosten sparen, aber auch potenzielle Probleme vorhersagen, bevor eine umfassende klinische Studie der Phase III mit einer viel größeren Patientenpopulation durchgeführt wird (Pappalardo et al., 2018).

Nach der Zulassung eines Arzneimittels verlangen die Zulassungsbehörden, wie die FDA in den USA oder die EMA in Europa, Studien nach der Markteinführung, um zusätzliche Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für eine heterogenere Patientenpopulation zu erhalten. Seltene Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien nicht entdeckt wurden, können analysiert werden und wichtige Sicherheitsupdates für die Behandlung liefern. In einigen Fällen können durch die Datenanalyse spezifischer Kohorten Wirkungen von Arzneimitteln aufgedeckt werden, die sich als vorteilhaft erweisen oder für eine andere Indikation geeignet sein könnten. Das Repurposing von Arzneimitteln ist eine weitere Anwendung der In-silico-Bewertung, bei der bereits zugelassene Arzneimittel für neue Indikationen geprüft werden können (Wang et al., 2022).

5.3.2 *In* Silico-Studien für die medizinische Bildgebung

Bei der Entwicklung präziser Modelle für Bildgebungs- und begleitende Informationssysteme wurden beträchtliche Fortschritte erzielt. Dazu gehören Simulatoren für die röntgenbasierte Bildgebung, z. B. Radiographie, Computertomographie (CT), Mammographie), Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Ultraschall (Abadi et al., 2020).

In-silico-Bildgebungsstudien bieten eine schnelle und wirtschaftliche Methode für medizinische Bildgebungsverfahren zur virtuellen Simulation von Patienten, Bildgebungssystemen und deren Interpretation. Dieses Verfahren kann den Prozess der klinischen Prüfung imitieren, ohne dass eine tatsächliche Prüfung durchgeführt werden muss. Dies kann zur Optimierung neuer und/oder vorhandener bildgebender Verfahren beitragen und gleichzeitig die Risiken für die Patienten, wie z. B. hohe Strahlungsdosen, verringern (Abadi et al., 2020).

**Finite-Elemente-Methode**

3-dimensionale mathematische Methode zur numerischen Lösung von Differentialgleichungen.

TIG-Konzepte können auch dazu beitragen, die Zahl der für eine Phase-II-Studie erforderlichen Probanden zu verringern. So hat sich beispielsweise gezeigt, dass die Verwendung der Quantitativen Computertomographie (QCT-SSFE) anstelle der traditionell verwendeten Dualen Röntgenabsorptiometrie (DXA-aBMD) bei Osteoporose-Patienten in klinischen Studien eine genauere Vorhersage der Gesamtknochenstärke ermöglicht. Dies hat dazu beigetragen, die Anzahl der realen Teilnehmer in dieser Studie um 30-40 % zu verringern, um die gleiche statistische Aussagekraft zu erreichen (Pappalardo et al., 2018).

5.3.3 Big Data für die personalisierte Medizin

Gesundheitseinrichtungen in verschiedenen Ländern analysieren Daten, die in elektronischen Gesundheitsakten (EHR) gesammelt und gespeichert werden, um die Gesundheitsdienste für ihre Patienten zu verbessern. EHRs enthalten eine riesige Menge an biomedizinischen Daten aus der regulären klinischen Praxis sowie große Mengen an analytischen Daten, die aus -omics-Analysen stammen. Da diese Daten aus verschiedenen Quellen stammen und sehr heterogener Natur sind, lassen sie sich mit herkömmlicher Software oder Techniken nur schwer analysieren oder verarbeiten.

**Big Data**" wurde bereits erfolgreich im Finanzsektor sowie in der Fertigung und Logistik eingesetzt. Die Einführung im Gesundheitswesen ist jedoch aufgrund von Bedenken hinsichtlich des Schutzes vertraulicher Patientendaten langsamer verlaufen (NEJM catalyst, 2018).

**Große Daten**

Bezieht sich auf extrem große Datensätze, die analysiert werden, um Muster, Trends und/oder Assoziationen zu erkennen.

Big Data lässt sich durch die drei V's charakterisieren, die sie von herkömmlichen Daten unterscheiden:

* Großes Volumen (extrem große digitale Datenquellen)
* Hohe Geschwindigkeit (Bewegung mit enormer Geschwindigkeit)
* Hohe Variabilität (die Daten sind aufgrund der verschiedenen Quellen, aus denen sie stammen, sehr unterschiedlich)

Big-Data-Analytik kann die Analyse enormer Datensätze von Patienten verarbeiten, einschließlich medizinischer Aufzeichnungen, Arztnotizen und Diagnosedetails, um die Entdeckung von Mustern und Trends in den Daten zu erleichtern (Ristevski & Chen, 2018; NEJM catalyst, 2018). Big Data Mining ermöglicht die Entwicklung einer patientenzentrierten Versorgung, z. B. die Aufdeckung von Mustern in einer Patientenpopulation in Bezug auf das Ansprechen auf eine Behandlung oder die Echtzeitüberwachung von Patienten. Die Big-Data-Analytik kann in Verbindung mit Ansätzen des maschinellen Lernens eine wichtige Rolle im Prozess der Arzneimittelentdeckung spielen, indem sie präzise biomedizinische Eingangsdaten für TIG liefert. Diese Datensätze können dann für die Entwicklung prädiktiver Analysemodelle für Krankheiten, Risikobewertungen und wirksamere Behandlungsstrategien verwendet werden (Kaur et al., 2018).

Fragen zur Selbstkontrolle

* + - 1. Nennen Sie bitte drei Hauptgründe für den Einsatz von Big Data-Analysen
* *Patientenzentrierte Pflege*
* *Entwicklung von prädiktiven Analysemodellen für Krankheiten*
* *Entwicklung wirksamerer Behandlungsstrategien*
  + - 1. Bitte nennen Sie die drei wichtigsten Merkmale von Big Data:
  + Hohe Lautstärke
  + Hohe Geschwindigkeit
  + Hohe Variabilität

5.4 Einbeziehung von Patienten in die Arzneimittelentdeckung

Wie bereits angedeutet, werden viele neue Arzneimittel durch "rationales Wirkstoffdesign" entwickelt, das auf der Kenntnis eines bestimmten biologischen Ziels beruht. Es werden Moleküle entwickelt, die zu einem molekularen Ziel oder Rezeptor "passen" und eine bestimmte Wirkung hervorrufen. Fortschritte in der Arzneimittelforschung und neue, innovative Entwicklungen haben die pharmazeutische Landschaft stark geprägt und das Leben von Millionen von Patienten verändert.

Die Fortschritte in Wissenschaft und Technik haben die Lebenserwartung im letzten Jahrhundert erheblich verbessert (Gameiro et al., 2018). Die pharmazeutische Industrie steht vor der ständigen Herausforderung, neue und wirksame Arzneimittel zu entwickeln, um die kontinuierliche Nachfrage von Patienten, Anbietern, Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zu befriedigen. Es wurde großer Wert darauf gelegt, Patienten frühzeitig in den Prozess der Arzneimittelentwicklung einzubeziehen, um ihre Perspektiven, Ansichten und Bedenken zu verstehen, aber auch die Kompromisse, die sie bereit wären einzugehen, um eine Heilung zu erreichen. (Lowe et al., 2016; Lübbeke et al., 2019).

Im Gegensatz zu anderen Branchen ist die Einbeziehung der Verbraucher in den Entwicklungsprozess für die pharmazeutische Industrie ein recht neues Konzept. Wenn man jedoch den Patienten bewusst eine zentrale Rolle im Prozess einräumt und versteht, mit welchen Herausforderungen die Patienten tagtäglich konfrontiert sind, kann der Entwickler leichter erkennen, welche Aspekte von großer Bedeutung sind und welche vielleicht eher ein "Nice-to-have" darstellen. Das folgende Beispiel soll veranschaulichen, wie die Konsultation von Patienten bei der Entwicklung eines neuen Produkts den Unterschied hätte ausmachen können. Im Jahr 2006 entwickelte Pfizer eine Formulierung für Mahlzeiteninsulin in Form eines inhalierbaren Pulvers. Das Produkt sollte für die Patienten bequemer sein, da die neue Verabreichung einen weniger invasiven Weg bot (Inhalation statt Insulininjektion). Die neue Insulinformulierung fand jedoch keinen Anklang bei den Patienten und erwies sich als nicht wirksam genug, um die injizierbare Form abzulösen, so dass das Unternehmen das Produkt mit einem Verlust von 2,8 Milliarden US-Dollar zurückzog (Lowe et al., 2016).

Im Folgenden finden Sie einige Beispiele dafür, wie Patienten am Entwicklungsprozess mitwirken können:

* Gestaltung klinischer Studien: Patienten können an der Gestaltung von Protokollen mitwirken und konstruktive Rückmeldungen zur Teilnahme an Studien geben
* Information über die Produktstrategie: Patienten oder Patientenvertretungen können während des gesamten Entwicklungsprozesses einbezogen werden
* Von Patienten berichtete Ergebnisse: Patienten können sich aktiv an der Forschung beteiligen, indem sie befragt werden oder als Teilnehmer an einer Studie teilnehmen.
* Beweisführung: klinische Studien oder reale Daten können helfen, krankheits- und behandlungsbezogene Informationen zu liefern
* Treffen mit Unternehmen: Patienten können sich mit Mitarbeitern eines Pharmaunternehmens treffen, um Einblicke in ihre Krankheit und/oder ihre Behandlung zu erhalten.
* Zulassungsgespräche: In zunehmendem Maße beziehen Regulierungsbehörden oder Entscheidungsträger im Gesundheitswesen Patienten mit ein, um vor der Zulassung des Arzneimittels einen Einblick in die Patientenperspektive zu erhalten.

Eine kürzlich durchgeführte Studie hat die wichtigsten Bereiche aufgezeigt, in denen sich Patienten derzeit engagieren, z. B. in der Produktentwicklungsagenda, in klinischen Studien, bei der Entwicklung von patientenbezogenen Ergebnissen (PROs), bei der Schaffung von Beweisen und bei der Teilnahme an Sitzungen von Unternehmen und Behörden. Es zeigte sich jedoch auch, dass dieses Engagement die Ausnahme ist und nicht regelmäßig angewendet wird (Lowe et al., 2016).

Viele Angehörige der Gesundheitsberufe sind der Ansicht, dass die Einbeziehung von Patienten in die frühe Arzneimittelentwicklung und -forschung ein echter Gewinn sein kann. Was ein Arzt oder Gesundheitsdienstleister für wichtig hält, ist für einen Patienten möglicherweise überhaupt nicht wichtig, so dass die Konsultation wichtige "Verbraucher"-Einsichten liefert (Hoos, 2015).

Allerdings gibt es bei der Einbeziehung von Patienten natürlich auch Herausforderungen, die berücksichtigt werden müssen, wie z. B:

* Budget- und Zeitbeschränkungen
* Unklare Rendite der Investition
* Geschwindigkeit, mit der die Entwicklungen voranschreiten
* Bedenken hinsichtlich der Einhaltung der Vorschriften
* Notwendigkeit der Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen
* Keine formellen Regelungen zur Patientenbeteiligung
* Forscher und Angehörige der Gesundheitsberufe sind nicht immer offen für die Einbeziehung von Patienten
* Mangel an ausreichenden wissenschaftlichen Kenntnissen über Patienten, um komplexe Prozesse zu verstehen

Da die pharmazeutische Industrie eine der am stärksten regulierten Branchen ist, ist es leicht nachvollziehbar, dass die Unternehmen zögern, Patienten einzubeziehen oder stärker zu beteiligen. Einige Unternehmen haben Patienten gebeten, an ihren Beiratssitzungen teilzunehmen, und obwohl die Diskussionen als aufschlussreich empfunden wurden, fühlten sich einige Mitarbeiter unwohl oder waren sich über die Rechtmäßigkeit der Einbeziehung von Patienten in diese Prozesse unsicher. Da es keinen klaren Rechtsrahmen für die Patientenbeteiligung gibt, würden einige Unternehmen aus Angst vor Fehlverhalten zögern, sich zu engagieren, und die derzeit bestehenden Rahmenbedingungen scheinen nicht auszureichen, um diese Bedenken zu zerstreuen (Lowe et al., 2016).

Daher ist es wichtig, dass die Regulierungsbehörden angemessene Leitlinien vorschlagen, um diese Bedenken auszuräumen und den Patienten die Möglichkeit zu geben, in den Entwicklungsprozess einbezogen zu werden. Dazu könnten gehören:

* Anerkennung der Tatsache, dass die Einbeziehung der Patienten wichtig ist und sie zu Partnern in dem Prozess werden sollen
* Ermittlung von Bereichen, in denen Patienten einen Beitrag leisten könnten, in allen Phasen der Arzneimittelentwicklung
* Transparenz für alle Beteiligten, z. B. Industrie, Patienten, Kostenträger und Aufsichtsbehörden
* Die Dokumentation des Engagements ist von wesentlicher Bedeutung, z. B. was funktioniert hat, einschließlich Misserfolgen.
* Austausch bewährter Verfahren für künftige Engagements

Im Jahr 2012 wurde ein europaweites Projekt mit dem Namen EUPATHI (The European Patient's Academy) ins Leben gerufen, um Patienten, die pharmazeutische Industrie, Hochschulen, gemeinnützige Organisationen, Regulierungsbehörden und HTA-Stellen zusammenzubringen (EUPATI, n.d.), um die Zusammenarbeit in der Arzneimittelforschung zu verbessern. Dieses Bestreben zielt direkt darauf ab, den Patienten durch spezielle Schulungen und Weiterbildungen ein besseres Verständnis für den Prozess der Arzneimittelentwicklung zu vermitteln. Das bessere Wissen und Verständnis dieser Patientenvertreter kann in hohem Maße zur Entwicklung innovativer neuer medizinischer Ansätze beitragen und hat die Fähigkeit, nicht nur Verbesserungen für die eigene Gesundheit, sondern auch für die medizinische Gemeinschaft insgesamt zu erzielen.

EUPATHI vertritt derzeit 78 Patientenorganisationen aus 19 Ländern in ganz Europa, die rund 150 Millionen Patienten betreffen. Diese Patientenorganisationen sind die Stimmen der Patienten, die an einer Vielzahl von Krankheiten leiden, wie z. B.:

* Alzheimer-Krankheit
* Zöliakie
* Dystonie
* Krebserkrankungen des Verdauungstrakts
* Zystische Fibrose
* Aids
* Hämochromatose
* Hämophilie
* Fibromyalgie
* Parkinson
* Brustkrebs
* Psoriasis
* Seltene Krankheiten und viele andere

Durch aktives Engagement haben die Patienten die Möglichkeit, ihre Meinung und ihre Stimme einzubringen, um einen gerechten Zugang, Erschwinglichkeit und eine verbesserte Qualität der Gesundheitsversorgung für alle Beteiligten zu gewährleisten (EUPATI, n.d.).

Fragen zur Selbstkontrolle

* + - * 1. Bitte nennen Sie vier an der Arzneimittelentwicklung beteiligte Akteure:
        + Patienten
        + Anbieter
        + Zahler
        + Politische Entscheidungsträger
        1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz:

*Patientenbeteiligung* ist die aktive Zusammenarbeit verschiedener Interessengruppen während der Entwicklung und des Lebenszyklusmanagements von Arzneimitteln, um die Ergebnisse zu verbessern.

**Zusammenfassung**

Die Präzisionsmedizin hat bei vielen Krankheiten einen großen Beitrag zu einem gezielteren Therapieansatz geleistet. Insbesondere im Bereich der Onkologie sind zahlreiche neue und innovative Entwicklungen zu verzeichnen, da die zugrunde liegenden molekularen Defekte angegangen werden, wodurch einst tödliche Krankheiten in chronische, kontrollierbare Zustände verwandelt werden. Die laufende Erforschung genomischer Veränderungen und molekularer Anomalien von Krankheiten wird wichtige Erkenntnisse über die Unterschiede zwischen Gesundheit und Krankheit liefern und einen soliden wissenschaftlich fundierten Rahmen für neue Behandlungsansätze in der Zukunft bieten.

Fortschritte in den neuen analytischen Wissenschaften haben die Erfassung molekularer Informationen durch Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik und neu entstehende -omik-Technologien ermöglicht, die entscheidende Erkenntnisse über Krankheiten liefern, aber auch bei der Entwicklung präziser Behandlungsansätze zur Behebung der zugrunde liegenden Defekte helfen. In-silico-Technologien, die auf hochtechnologischen Modellierungsansätzen beruhen, haben den Prozess der Arzneimittelentwicklung revolutioniert und ermöglichen fundierte Vorhersagen über neue Arzneimittel und ihre Ziele. Dies hilft nicht nur bei der Auswahl der richtigen Kandidaten für die weitere Entwicklung, sondern kann auch zur Kostensenkung beitragen, indem Tier- und Menschenversuche auf ein Minimum reduziert werden.

Die Einbindung von Patienten in die Arzneimittelentwicklung ist ein neu aufkommendes Konzept, das sich als sehr wertvoll für Patienten, Kostenträger, Regulierungsbehörden und Interessengruppen erwiesen hat. Die Sichtweise eines Patienten kann interessante Einblicke in die alltägliche Behandlung einer bestimmten Krankheit bieten, die als Grundlage für patientenspezifische Entwicklungen dienen können. Eine offene und transparente Zusammenarbeit kann neue Türen für mehr patienten- und bedarfsorientierte pharmazeutische Innovationen öffnen.

# Lektion 6 - Wichtige Trends in der Medizintechnik

**Ziele der Studie**

Nach Abschluss dieser Einheit werden Sie in der Lage sein, ...

... relevante Trends in der Medizintechnik auflisten.

... die Grundprinzipien der Nanomedizin erklären.

... beschreiben grundlegende Prinzipien medizinischer Wearables.

... die Grundprinzipien der digitalen Gesundheit verstehen.

... die Grundprinzipien der bildgestützten Intervention erörtern.

# Wichtige Trends in der Medizintechnik

## Einführung

Die Medizintechnik entwickelt sich rasant weiter und es entstehen neue Trends, die die Art und Weise der Gesundheitsversorgung revolutionieren. Zu den wichtigsten Trends in der Medizintechnik gehören die Nanomedizin, Wearables für die Medizintechnik, die digitale Gesundheit und bildgesteuerte Eingriffe.

## Nanomedizin

Der Begriff "Nano" kommt aus dem Griechischen und bedeutet "Zwerg", und in der wissenschaftlichen Sprache bedeutet er ein Milliardstel. Bei den Nanotechnologien handelt es sich um Konstruktionen, die 80.000 Mal kleiner sind als die Breite eines menschlichen Haares und in den Bereich von 1 bis 100 Nanometern fallen. Durch diese Technologien werden grundlegende Zusammenhänge auf der Ebene von Molekülen und Atomen erforscht und neue Materialien mit vielversprechenden Eigenschaften entwickelt.

Die Nanotechnologien gelten als "Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts". Nanowissenschaft und Nanotechnologie sollten jedoch voneinander unterschieden werden. Die Fähigkeit, Materie auf der Nanometerskala zu beobachten, zu messen, zu manipulieren, zusammenzusetzen, zu kontrollieren und herzustellen, wird als Nanotechnologie bezeichnet. Wenn Physik, Materialwissenschaft und Biologie zusammenkommen, spricht man von Nanowissenschaft, die sich mit der Manipulation von Materialien auf atomarer und molekularer Ebene beschäftigt.

Das Ergebnis der Nanotechnologie sind Nanopartikel. Sie sind überall zu finden, auch in Zahnpasta, Fliesen, Jacken oder Brillengläsern, um die Materialeigenschaften zu verbessern. Auch in der Medizintechnik spielen sie eine immer wichtigere Rolle.

Mit der Entwicklung der Nanotechnologie kam die Idee auf, dass die spezifischen Eigenschaften von Nanopartikeln auch medizinisch genutzt werden könnten. Dafür sind zwei Dinge entscheidend: Das Präparat muss nanoskalige Partikel enthalten, und es muss aus ihnen nützliche Eigenschaften gewinnen, die weder mit größeren Partikeln noch mit gelösten Chemikalien erreicht werden können. Die Nanotechnologie wird in der Nanomedizin eingesetzt, um Arzneimittel auf atomarer, molekularer und supramolekularer Ebene herzustellen. Der Bereich der Nanomedizin umfasst ein breites Spektrum an Themen, von der Herstellung von Nanomaterialien für die Verwendung in Arzneimitteln bis hin zur Synthese von Nanomedikamenten mit zahlreichen potenziellen Anwendungsmöglichkeiten (Bayda et al., 2019).

### Gezielte Medikamentenabgabe

Die gezielte Verabreichung von Arzneimitteln ist eine therapeutische Strategie, bei der Arzneimittel oder therapeutische Wirkstoffe gezielt an einen Zielort oder ein Zielorgan im Körper gebracht werden. Ziel ist es, die Wirksamkeit des Medikaments zu erhöhen und seine Nebenwirkungen zu verringern, indem es selektiv an den Ort der Krankheit gebracht wird. Das Prinzip der zielgerichteten Verabreichung von Arzneimitteln beruht auf der Verwendung von Verabreichungssystemen, die bestimmte Zellen oder Gewebe erkennen und an sie binden können. Diese Systeme können so konstruiert werden, dass sie das Medikament am Ort der Krankheit oder Verletzung freisetzen, wo es seine therapeutische Wirkung entfalten kann.

Verschiedene Materialien wie Polymere, metallische Nanopartikel und Liposomen werden für die gezielte Verabreichung von Arzneimitteln eingesetzt. Polymere haben eine Reihe von vorteilhaften Eigenschaften. Sie sind leicht herzustellen, gut verträglich und biologisch abbaubar. Darüber hinaus können sie leicht mit verschiedenen Substanzen beladen werden. Bei der Nanomedizin auf Liposomenbasis wird ein Arzneimittel in eine Phospholipid-Doppelschichtstruktur eingekapselt, um seine Bioverfügbarkeit und therapeutische Aktivität zu erhöhen. Bei der Verabreichung von Arzneimitteln besteht im Allgemeinen das Problem, dass die Medikamente über die Nieren schnell aus dem Blutkreislauf ausgeschwemmt werden, bevor sie das Zielgewebe erreichen und freigesetzt werden (Tram et al., 2016).

Eines der ersten Nanomedikamente mit einer bewährten Methodik sind Liposomenformulierungen. Zahlreiche Studien konzentrierten sich auf die Verwendung von Liposomen zur Verkapselung verschiedener Trägerstoffe, darunter kleine Moleküle wie Doxorubicin, Nukleinsäuren wie RNA und biologische Moleküle wie Impfstoffe gegen das Hepatitis-A-Virus. Heute sind 10 von 29 zugelassenen Nanomedikamenten auf Liposomenbasis, und diese werden hauptsächlich zur Krebsbehandlung eingesetzt. Ein weiteres System basiert auf Lipiden für Behandlungen wie Hepatitis B, Leberfibrose oder Amyloidose (Khalil et al., 2020).

Ein weiteres System basiert auf Albumin. Durch einen unkomplizierten Selbstorganisationsprozess von Albumin in wässriger Lösung mit einem einfachen Vernetzungsschritt können Albumin-Nanosysteme mit einer Vielzahl von Gütern beladen werden. Die Biokompatibilität ist der größte Vorteil von Albumin. Dennoch basieren nur zwei der 29 aufgelisteten zugelassenen Nanomedikamente und zwei der 65 Nanomedikamente, die sich derzeit in der klinischen Prüfung befinden, auf Albumin. Derzeit wird es für die Bildgebung und die Verabreichung von Medikamenten zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt (Khalil et al., 2020).

Mizellbasierte Systeme sind selbstorganisierte Nanosysteme aus amphiphilen Molekülen. Diese haben sowohl einen hydrophilen als auch einen hydrophoben Teil. Sie bieten eine Reihe von Vorteilen, darunter eine hohe Durchlässigkeit und Löslichkeit, die die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erhöhen. Aufgrund der Verwendung amphiphiler Moleküle, die mit Zellmembranen interagieren, haben sie jedoch auch einige Nachteile, wie z. B. eine unzureichende Kontrolle der Wirkstofffreisetzung und Zytotoxizität (Khalil et al., 2020).

### Diagnostik und Bildgebung

Je früher eine Krankheit erkannt wird, desto besser sind die Heilungschancen der Patienten. Deshalb ist es wichtig, Moleküle oder Gene zu identifizieren, die auf verschiedene Krankheiten hinweisen. Nanotechnologische Diagnoseverfahren ermöglichen es, diese Biomarker noch schneller und weniger invasiv zu untersuchen, da sie mit kleinsten Mengen an Probenmaterial arbeiten. Weitere neue Diagnosemethoden mit verbesserten Sensoren oder Minilabs, die auf einen einzigen Chip passen, werden entwickelt und ermöglichen der Wissenschaft die Untersuchung zellulärer Prozesse mit Hilfe neuer Kontrastmittel, die zu detaillierteren medizinischen Bildern führen (Khalil et al., 2020).

#### Labor auf einem Chip

Üblicherweise werden Blut- und Zellproben, die von Ärzten entnommen werden, in ein Labor geschickt, denn nicht jede Arztpraxis verfügt über ein voll ausgestattetes Labor. Mit der Lab-on-a-Chip-Methode können dagegen kleinste Probenmengen dezentral in der Arztpraxis analysiert werden. Dazu wird ein mikrofluidischer Chip benötigt, der mit einer Pumpe und einem Sensor verbunden ist, sowie die entsprechende Software, die die Ergebnisse auswertet. Die Pumpe entnimmt Proben im Nanoliterbereich, der Sensor erfasst den zu analysierenden Parameter und die Software wertet aus. Künftig könnten mehrere Analyseschritte an derselben Probe durchgeführt werden, ohne dass diese vorher aufbereitet werden muss. Die Entnahme von weniger Proben entlastet die Patienten, und Diagnosen können schneller und mit weniger Aufwand gestellt werden.

Bestimmte Krankheiten erfordern eine ständige Überwachung, wie z. B. Diabetes oder COVID-19. Die zu diesem Zweck eingesetzten Schnelltests werden als patientennahe Labordiagnostik oder Point-of-Care-Tests (POC-Tests) bezeichnet, für die kein spezielles diagnostisches Labor erforderlich ist. POC-Tests ermöglichen es den Patienten, relevante Werte selbst zu Hause zu überwachen. Sie bieten auch dem medizinischen Personal schnelle und einfach durchzuführende Tests, die eine effizientere und sicherere Behandlung ermöglichen. In Regionen ohne spezialisierte Diagnoseeinrichtungen ermöglichen sie lebensrettende Diagnosen. Diese POCs beruhen auf elektrochemischen oder optischen Sensoreigenschaften der Nanopartikel.

Anorganische Nanopartikel werden hauptsächlich als Kontrastmittel für die medizinische Bildgebung oder Gesundheitstherapie verwendet. Für die Magnetresonanztomographie, die zur Erzeugung von Kontrastbildern für verschiedene Krebsarten verwendet wird, sind auch Eisenoxid-Nanomedizinprodukte als Kontrastmittel zugelassen. Eisenoxid-Nanomedikamente können aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften und ihrer geringen Partikelgröße im Tumorgewebe verteilt werden, was eine genaue Darstellung der Krebsränder ermöglicht. Perflutren wird zusätzlich in lipid- oder albuminbasierten Nanomedikamenten als Ultraschallkontrastmittel eingesetzt. Eine weitere Art von Nanomedizin, die als Ultraschallkontrastmittel verwendet wird, sind die phospholipidstabilisierten Mikrobläschen, die 2001 von der EMA zugelassen wurden. Das Hauptarbeitsprinzip ist die Umhüllung von Luftbläschen, die als Ultraschallreflektoren dienen (Khalil et al., 2020).

Neue Ansätze kombinieren fokussierten Ultraschall (HIFU), mit dem gutartige und bösartige Tumore durch eine nichtinvasive thermische Ablationstechnik behandelt werden, und Poly(lactid-co-glycolid; PLGA)-Nanopartikel, die Perfluoropentan (PFP) einkapseln. Die Grundidee der HIFU-Therapie besteht darin, eine Reihe von niederenergetischen Ultraschallstrahlen präzise auf die Zielbereiche zu richten. Dies führt zu mechanischen und thermischen Effekten sowie zu Kavitationseffekten, die letztlich zu einer irreversiblen Koagulationsnekrose und zur Resektion der Läsion führen. Im Gegensatz zur Verwendung von Luftblasen zur Kontrastverstärkung verstärken die PLGA-Nanopartikel in dieser Anwendung den Kavitationseffekt (Zhang et al., 2019).

### Regenerative Medizin

Die Entwicklung von biologischem Ersatz, der die Funktion von Gewebe wiederherstellt, erhält oder verbessert, steht im Mittelpunkt des interdisziplinären Fachgebiets Tissue Engineering, das ingenieur- und biowissenschaftliche Prinzipien integriert. Zwischen konventionellen medizinischen Geräten und konventionellen Arzneimitteln ist das Tissue Engineering ein junger Bereich. Es erfordert die Arbeit von Ärzten, Zellbiologen, Materialwissenschaftlern, Chemieingenieuren und Chemikern; es ist ein Gebiet, das vor vielen Herausforderungen steht. Außerdem ist es sehr interdisziplinär. Einigen Studien in den Biowissenschaften zufolge kann die Nanotechnologie neben der Verwendung von Nanopartikeln für diagnostische und therapeutische Zwecke auch für die Gewebezüchtung eingesetzt werden (Jain, 2008). Einige davon werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

Nanofilamente und Nanofasern, die unter die Kategorie der Fasermaterialien fallen, haben im Bereich der Biomedizintechnik aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften, wie z. B. hohes Verhältnis von Oberfläche zu Volumen, Porosität und Abstimmbarkeit, große Aufmerksamkeit erregt. Im Bereich des Tissue Engineering wurden Fasernetze zur Herstellung biomimetischer Nanostrukturen eingesetzt, die die Anhaftung, Migration und Proliferation von Zellen erleichtern und so die Geweberegeneration, Wundheilung und kontrollierte Medikamentenabgabe fördern. Fasern auf Basis natürlicher Polymere, insbesondere solche, die aus Proteinen gewonnen werden, besitzen im Vergleich zu herkömmlichen synthetischen Polymerfasern eine bessere Biokompatibilität, Bioaktivität und biologische Abbaubarkeit. Proteine wie Keratin, Kollagen, Seide, Elastin, Zein und Soja sind die am häufigsten verwendeten Materialien für die Faserherstellung. Es wurde festgestellt, dass die spezifischen Eigenschaften dieser Materialien je nach ihren physikalischen Eigenschaften und der Herstellungsmethode variieren. Techniken wie das Nass-/Trockenspinnen, das Trockenspinnen, das Zentrifugalspinnen, das Lösungsblasen, die Selbstorganisation, die Phasentrennung und das Ziehen sind einige der Herstellungsmethoden, die bisher eingesetzt wurden (Reis & Oliveira, 2019).

Aufgrund des Mangels an Gewebetransplantaten und der Abstoßung fremden Gewebes durch den Wirt ist das Tissue Engineering zu einem wichtigen Interessengebiet geworden. Die Forschung in diesem Bereich konzentriert sich auf zwei Schlüsselkomponenten: das Gerüst, das die mechanische Struktur liefert, und die Zellen, die es bedecken. Nanofasermembranen auf Proteinbasis sind eine ausgezeichnete Wahl für Gerüste im Tissue Engineering, da sie über angeborene Zelladhäsionsstellen und funktionelle Eigenschaften verfügen, die sie synthetischen Polymeren für den Gerüstbau überlegen machen. Mit diesen Gerüsten ist es möglich, die Entwicklung neuer spezialisierter Gewebe zu beschleunigen, indem man Zellen in einer vorbestimmten Struktur ansiedelt, die die Morphologie des Wirts nachahmt. Fasermembranen ermöglichen auch die Entwicklung poröser Gerüste, die für die Zellmigration, den Gasaustausch, die Nährstoffdiffusion, die Zellkommunikation, die Abfallbeseitigung und die Förderung des Wachstums der nativen extrazellulären Matrix und der benachbarten Zellteilung wichtig sind. Diese Konstrukte wurden in verschiedenen Studien erfolgreich eingesetzt, darunter 3D-Zellkulturen, Gefäßregeneration, Hauttransplantate, Knochengewebe-Engineering, Knorpelreparatur, Nervenregeneration, Rückenmarksheilung und Korrektur von Hornhautdefekten (Reis & Oliveira, 2019).

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte drei wichtige Fähigkeiten der Nanotechnologie.

*im Nanometer-Maßstab manipulieren, im Nanometer-Maßstab beobachten, im Nanometer-Maßstab zusammensetzen, im Nanometer-Maßstab kontrollieren und im Nanometer-Maßstab herstellen*

1. Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) an.

* *Eines der frühesten Nanomedikamente mit einer bewährten Methodik sind Liposomenformulierungen.*
* Heute sind 10 von 29 zugelassenen Nanomedikamenten auf Lipidbasis, und diese werden hauptsächlich zur Krebsbehandlung eingesetzt.
* Bei der Verabreichung von Medikamenten besteht generell das Problem, dass die Medikamente zu lange im Blut zirkulieren, bevor sie ihr Ziel erreichen.

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Die Entwicklung von biologischem *Ersatz*, der die Funktion von Gewebe *wiederherstellt*, aufrechterhält oder verbessert, steht im Mittelpunkt des interdisziplinären Fachgebiets Tissue Engineering, das ingenieur- und *biowissenschaftliche* Prinzipien integriert.

## Wearables für die Medizintechnik

Wearables sind Mikrocomputer oder Sensorsysteme, die direkt am oder in der Nähe des Körpers getragen werden und verschiedene Arten von Daten sammeln und/oder analysieren können. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um physiologische Parameter, die dem Nutzer oder Dritten Informationen über den Gesundheitszustand liefern.

Der Markt für Wearables war in der Vergangenheit sehr innovativ und ist es auch heute noch. Weltweit tätige Unternehmen entwickeln ständig neue Produkte, nicht nur wegen des technologischen Fortschritts - Sensoren und Prozessoren werden immer leistungsfähiger, kompakter und billiger - sondern auch wegen der Kombination der möglichen Anwendungen. Wearables decken derzeit die folgenden Anwendungsbereiche ab:

* Höhenmesser
* Beschleunigungsmessung
* Bluetooth
* Digitalkamera
* Druckmessung
* Elektrodermograph
* Elektroenzephalographie (EEG)
* Elektrokardiogramm (EKG)
* Elektromyographie (EMG)
* Mikrofon
* Ortung (GPS)
* oximeter
* Temperaturmessung

Die Kombination der Anwendungsmöglichkeiten macht das Potenzial von Wearables aus und bringt ständig neue Produkte auf den Markt. Die Auswertung der Daten erfolgt in Echtzeit und kann auf dem Wearable selbst oder auf einem Mobiltelefon oder Tablet verfolgt werden. Die Speicherung der Daten erfolgt meist über Cloud-Lösungen.

Es gibt viele Ansätze für den Einsatz intelligenter Technologien für diagnostische oder therapeutische Zwecke. Gemäß der Medizinprodukteverordnung (MDR) ist der beabsichtigte Zweck der Faktor, der darüber entscheidet, ob ein tragbares Produkt ein Medizinprodukt ist - mit den entsprechenden regulatorischen Anforderungen. So ist z. B. die Verwendung einer Smartwatch zur Überwachung der Herzfrequenzvariabilität für **Selbstmessungen** ein Lifestyle-Produkt, während die gleiche Uhr, die für medizinische Diagnosen verwendet wird, ein Medizinprodukt wäre und der Hersteller die Produktkonformität gemäß den lokalen Vorschriften erklären muss.

**Selbsteinschätzungen**

Definiert die Selbstverfolgung, Messung und Quantifizierung aller Aspekte des täglichen Lebens mithilfe von Technologien wie Apps und Wearables.

### Nadelfreie Diabetesversorgung

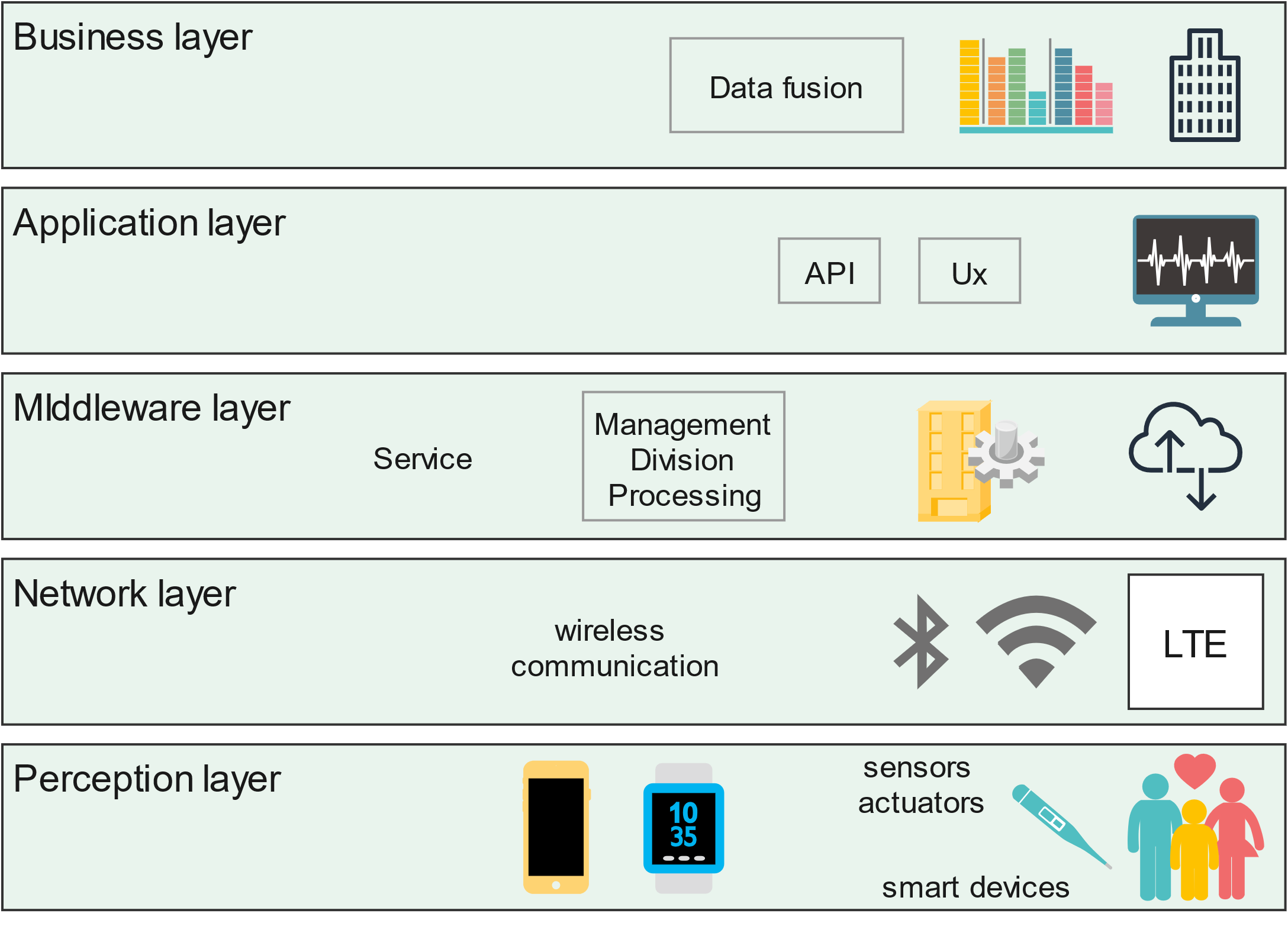
Nahezu 10 Prozent der Weltbevölkerung leben mit Diabetes und sind auf eine routinemäßige Blutzuckermessung angewiesen, um ihren Zustand zu kontrollieren. Diabetes ist die Krankheit mit der schnellsten Wachstumsrate in der Welt. Herkömmliche Kapillarblut-Glukosemessgeräte (CBG) messen die Glukosemenge in den Kapillarblutproben des Patienten. Bei jeder Messung muss eine Blutprobe durch einen schmerzhaften und unangenehmen Stich in den Finger entnommen werden. Die kontinuierliche Glukosemessung (CGM) ist der aktuelle Trend. Freestyle Libre von Abbot2, Dexcom G6 (subkutane Nadel) und Eversense von Senseonics4 (subkutaner Sensor) sind Beispiele für neue Geräte, die auf interstitieller Flüssigkeit (ISF) basieren. Diese Hilfsmittel helfen den Patienten, ihre Krankheit besser in den Griff zu bekommen, und verbessern die Lebensqualität der Menschen, die mit Diabetes leben. Die Zwischenzellflüssigkeit wird verwendet, um eine Reihe von Substanzen, darunter Glukose, aus dem Blut in die Zellen zu transportieren. Der Blutzuckerspiegel und die Glukosekonzentration in ISF stehen in einem positiven Zusammenhang. Aufgrund dieser Korrelation ist das ISF für die Glukoseüberwachung interessant (Hakala et al., 2022). Bei nicht-invasiven Methoden besteht jedoch das Problem, dass die Haut eine "Barriere" für den Zugang zum ISF darstellt. Um diese Barriere zu überwinden, werden derzeit die umgekehrte Iontophorese, Ultraschall, Licht oder Radiowellen erforscht (Hakala et al., 2022).

Heute gibt es mehrere Ansätze. Das Unternehmen Diamontech bietet eine nicht-invasive Technologie an, die auf der photothermischen Detektion als Kombination von Spektroskopie und angewandter Temperaturänderung der Glukosemoleküle in der Haut durch eine Lichtquelle basiert (Diamontech, n.d.). Senseonics, Inc. ist ein US-amerikanisches Unternehmen, das ein subkutanes Implantat namens Eversense anbietet, mit dem der Blutzuckerspiegel kontinuierlich überwacht werden kann. Der Sensor kann bis zu drei Monate lang halten, bevor er ausgetauscht werden muss. Er ist nadelfrei, aber dennoch invasiv, da er von einem Arzt unter die Haut implantiert werden muss. Eversense  verwendet ein Polymer, das in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel fluoresziert, um die Glukose im ISF zu messen. Die Informationen werden dann übertragen, und der Blutzuckerspiegel wird in Echtzeit angezeigt. Das Gerät wurde 2018 von der FDA zugelassen und wird von Roche vertrieben. Im Jahr 2022 wurde eine sechsmonatige Version des Implantats in Europa und den USA zugelassen, und ein Implantat mit einer Lebensdauer von einem Jahr ist ebenfalls in der Entwicklung. (Eversense, n.d.). GlucoTrack  ist ein von einem US-amerikanischen/israelischen Unternehmen entwickeltes Gerät. Es nutzt elektromagnetische, thermische und Ultraschallwellen zur Messung des Blutzuckerspiegels über einen Sensor, der an das Ohr geklemmt wird. Das Gerät wird in Europa vermarktet und ist für die Verwendung durch Erwachsene mit Typ-2-Diabetes bestimmt. Zu den aktuellen Aktivitäten gehören der Markteintritt in den USA sowie eine zweite Generation des Geräts mit einem drahtlosen Ohrclipsensor, der mit einem Smartphone verbunden werden kann. Vorläufige Studienergebnisse haben eine gute Leistung und Genauigkeit gezeigt (Glucotrack, n.d.).

### Internet der medizinischen Dinge

Das Internet der Dinge (Internet of Things, IoT) ist ein Netzwerk aus physischen Objekten, Geräten und Maschinen, die mit dem Internet verbunden sind und miteinander kommunizieren können, ohne dass ein menschliches Eingreifen erforderlich ist. Diese Geräte sind mit Sensoren, Software und Netzwerkkonnektivität ausgestattet. Mit anderen Worten: Das IoT ist ein Netzwerk miteinander verbundener Geräte, die miteinander und mit Menschen kommunizieren können, was den Austausch von Daten und die Automatisierung verschiedener Prozesse ermöglicht. Bei den Geräten kann es sich um Smartphones, Smartwatches, Haushaltsgeräte, Industriemaschinen und sogar Fahrzeuge handeln. Das ultimative Ziel des IoT ist es, die Effizienz, den Komfort und die Sicherheit in verschiedenen Lebensbereichen zu verbessern, von zu Hause und am Arbeitsplatz bis hin zu Städten und darüber hinaus. Das Internet der medizinischen Dinge (IoMT) ist eine spezielle Erweiterung für medizinische Anwendungsfälle. Die grundlegende Architektur folgt einem mehrschichtigen Aufbau. Die erste Schicht umfasst das "intelligente Gerät", bei dem es sich hauptsächlich um einen Mikrocontroller handelt, der mit der realen physischen Welt über Sensoren und/oder Aktoren interagiert (siehe Tabelle unten). Daten über die reale Welt werden generiert und vorverarbeitet, z. B. durch Filterung oder Ereignisverarbeitung. Die Informationen werden über die Netzwerkschicht durch drahtgebundene oder drahtlose Übertragung an die Middleware weitergegeben. Die Anwendungsschicht sorgt für die Interaktion mit dem Benutzer und stellt die Informationen aus der Middleware-Schicht dar. Es gibt viele Anwendungsfälle, Geräte und Systeme. Ein Überblick über diese wird durch die Geschäftsschicht gegeben. Diese Schicht verwaltet die verschiedenen Systeme und setzt sie in gewinnbringende Aktionen um (Cardona et al., 2021).

**Fünf-Schichten-Struktur IoT Angepasste Form**



Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf (Cardona et al., 2021)

Sensoren und Aktuatoren für IoT-Anwendungen

|  |  |
| --- | --- |
| Sensor | Beispiel |
| Umgebungsbedingungen | Temperatur, Licht, atmosphärischer Druck, Feuchtigkeit |
| Antrag | Trägheitssensoren wie Beschleunigungsmesser, Gyroskope |
| Elektrisch | Strom, Spannung, Messung von Biosignalen |
| Biosignale | EKG/ EEG-Verstärker, Pulsoxymetrie, Temperatursensor, Impedanzsensor |
| Identifizierung von Objekten | Smart Tags, Baken, Computer Vision (Kamera) |
| Positionssensor | GPS, Magnetometer, lineare/rotatorische Sensoren, Trägheitssensoren |
| Anwesenheitssensoren | Infrarotsensor, Videokamera |
| Interaktionssensoren | Tasten, Touchpad |
| Akustische Sensoren | Mikrofone, Vibrationserkennung |
| Umgebungssensoren | Rauchmelder, pH-Wert, Gassensoren, Luftverschmutzung |
|  |  |
| Betätigungselement | Beispiel |
| Motoren | Kraftquelle für die Bewegung, direkt oder über ein Getriebe. Pumpen, Gebläse, Linearantriebe, Bewegung von Geräten oder Teilen, Roboter |
| Linearantrieb | Präzise Bewegung in gerader Linie, Patiententisch |
| Relais | Um Strom mit hoher Leistung in Strom mit niedriger Leistung umzuschalten |
| Hubmagnete | Verwendet für mechanische Auslösung durch Strom, allgemeine mechanische Verriegelung, Ventile für Flüssigkeiten und Gase, Pumpen |

Quelle: Jan Rüterbories (2023), basierend auf (Cardona et al., 2021)

Aus der Perspektive des Gesundheitswesens basiert das IoMT auf mobilen Geräten, die alle Beteiligten miteinander verbinden: Patienten, Pflegepersonal und Anbieter. Die in Echtzeit bereitgestellten Informationen sollen klinische Entscheidungen unterstützen, um insgesamt bessere klinische Ergebnisse zu erzielen, z. B.

* auf den Verbraucher zugeschnittene, am Körper getragene Geräte (Wearables), wie z. B. intelligente Geräte (Fitbit und andere Fitness-Tracker), Aktivitäts-Tracker und Smart-Watches.
* Wearables für medizinische Anwendungen, wie z. B. regulierte Medizinprodukte, die unter ärztlicher Anleitung verwendet werden (Schmerzmanagementgeräte zur Optimierung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zur Behandlung anderer Gesundheitsprobleme).
* Fernüberwachung von Patienten (Remote Patient Monitoring, RPM), die es Angehörigen der Gesundheitsberufe ermöglicht, den Gesundheitszustand von Patienten mithilfe digitaler Geräte wie Sensoren und Wearables aus der Ferne zu überwachen und zu verfolgen.
* Persönliche Notrufsysteme (PERS) für persönliche Notfälle, wie z. B. tragbare Geräte, die es vor allem älteren Patienten ermöglichen, im Notfall schnell Hilfe von einem Pfleger anzufordern.
* Intelligente Pillen, eine neue Kategorie von Geräten, die Patienten schlucken können, um drahtlos Daten über das Innere des Körpers an medizinisches Fachpersonal zu übermitteln.
* Point-of-Care-Geräte und -Stationen, d. h. medizinische Geräte oder Ausrüstungen, die am oder in der Nähe des Patientenbettes oder in einem klinischen Umfeld oder in der häuslichen Pflege eingesetzt werden können, um sofortige Diagnoseinformationen und Behandlungsmöglichkeiten zu liefern.
* krankenhausinterne Monitore, die den Point-of-Care-Geräten ähneln, mit dem Unterschied, dass sie aus der Ferne bedient werden können, ohne dass eine Pflegekraft vor Ort ist.
* krankenhausinterne Geräte, d. h. ein großes Segment von Geräten, zu denen beispielsweise MRT-Geräte gehören, die zur Verfolgung von Krankenhausanlagen, zur Überwachung des Patientenflusses, zur Bestandsverfolgung (z. B. von Medikamenten) und zur Verwaltung anderer Krankenhausressourcen verwendet werden können.

### Was sind die Vorteile von IoMT?

Das IoMT bietet sowohl für Patienten als auch für Gesundheitsdienstleister viele Vorteile, wie im Folgenden erläutert wird.

#### Personalisierte präzise Diagnosen und Therapien

IoMT-Geräte wurden entwickelt, um komplexe Details der Vitalparameter eines Patienten zu erfassen, die bei einer kurzen Konsultation in einer medizinischen Einrichtung unpraktisch wären. Durch die Erfassung umfangreicher Blutdruck- und Pulsmessungen über einen Monat hinweg können Ärzte beispielsweise eine präzisere Diagnose stellen und einen individuellen und wirksamen Behandlungsplan aufstellen.

#### Medizinische Fernbehandlung und Beratung

Das Hauptmerkmal von IoMT-Geräten ist ihre Fähigkeit, Daten von verschiedenen Orten aus zu erfassen, z. B. von zu Hause aus, und diese Daten anschließend über sichere Übertragungskanäle an den Gesundheitsdienstleister zu übermitteln, so dass der Patient die medizinische Einrichtung nicht mehr persönlich aufsuchen muss.

#### Befähigung der Patienten

IoMT-Geräte, einschließlich intelligenter Waagen und Wearables, versetzen Patienten in die Lage, die Kontrolle über ihre Vitalwerte zu übernehmen, indem sie ihnen Zugang zu Daten bieten, für die sie sonst einen Arzt aufsuchen müssten. Sie erhalten auch die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand in Echtzeit zu überwachen; Patienten können ihr Wohlbefinden proaktiv verfolgen, anstatt auf regelmäßige Untersuchungen in einer medizinischen Einrichtung zu warten.

#### Kostenkontrolle

Da die Kosten im Gesundheitswesen immer weiter ansteigen, erwägen die Anbieter zunehmend die Einführung wirtschaftlicher Gesundheitstechnologien. Nach Prognosen von Goldman Sachs aus dem Jahr 2015 könnte die Nutzung von IoMT-Technologien für die Fernversorgung von Patienten zu Einsparungen in Höhe von rund 305 Milliarden US-Dollar führen (Goldman, 2016).

#### Bessere Patientenversorgung

Patienten mit chronischen und schwerwiegenden Erkrankungen erfordern eine erhöhte Aufmerksamkeit und Überwachung, die oft eine kontinuierliche Betreuung erfordern. Der Einsatz des IoMT bietet Gesundheitsdienstleistern die Möglichkeit, ihre Patienten aus der Ferne zu überwachen, unabhängig von der Notwendigkeit eines sofortigen Eingreifens des Pflegepersonals im Falle unvorhergesehener Umstände.

#### Verbesserte Abläufe

Die Anwendung des IoMT in Krankenhäusern hat das Potenzial gezeigt, die Abläufe im Gesundheitswesen durch eine zentrale und bequeme Kontrolle der Infrastruktur für Gesundheitsdienstleister und Verwalter zu optimieren. IoMT-Geräte ermöglichen eine verbesserte Umgebungsüberwachung und bieten neuartige technologische Möglichkeiten, einschließlich Robotik für die chirurgische Unterstützung und hochauflösende digitale Bildgebungssysteme, und erweitern so den Umfang medizinischer Eingriffe.

Trotz zahlreicher Vorteile wirft der Einsatz von IoMT eine Reihe komplexer Fragen auf, vor allem in Bezug auf Datenschutz und Sicherheit. Angesichts der starken Regulierung medizinischer Daten, z. B. durch den Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), müssen Dienstleister proaktive Maßnahmen ergreifen, um potenzielle Datenschutzverletzungen zu verhindern. IoMT führt auch ein erhebliches Volumen an neuen Datenübertragungen zwischen Patienten und Leistungserbringern ein, was zu potenziellen Risiken führt, die angegangen werden müssen.

Neben den Sicherheitsproblemen stellen auch die Interoperabilität und die Standards eine Herausforderung dar. In einem idealen Szenario würden IoMT-Geräte verschiedener Anbieter nahtlos zusammenarbeiten; der derzeitige Mangel an einheitlichen Standards hat diese Vision jedoch verhindert. Trotz bestehender Zertifizierungsverfahren hat die Branche noch einen langen Weg vor sich, um eine universelle Interoperabilität zu erreichen.

Eine zentrale Herausforderung, die es zu bewältigen gilt, besteht darin, dass IoMT-Geräte nicht aktualisiert werden können. Während diese Geräte bei ihrer Erstveröffentlichung auf dem neuesten Stand der Technik sind, kann die Aufrüstung oder Integration neuer Funktionen nach der Einführung schwierig sein. Es ist unwahrscheinlich, dass Verbraucher tragbare oder vernetzte Geräte jährlich aktualisieren, und Krankenhäuser zögern möglicherweise, teure neue Geräte einzuführen, was zu einem Markt führt, der aus einem Flickenteppich von Produkten mit unterschiedlichen Funktionen besteht. Implantierbare Geräte, wie z. B. Herzschrittmacher, stellen aufgrund ihres chirurgischen Einsatzes eine noch größere Herausforderung in Bezug auf Upgrades dar (Deloitte Centre for Health Solutions, 2018).

### Aktive Implantate

Aktive Implantate sind elektronische Geräte, die chirurgisch in den Körper implantiert werden, um die verlorene Funktion eines Körperteils wiederherzustellen, zu verbessern oder zu ersetzen. Sie sind so konzipiert, dass sie mit den natürlichen elektrischen Signalen des Körpers interagieren, um therapeutische Vorteile zu bieten. Einige der gängigsten Arten von aktiven Implantaten sind folgende:

* Herzimplantate. Diese Geräte helfen, den Herzschlag zu regulieren. Dazu gehören Herzschrittmacher, die das Herz mit elektrischen Signalen zum Schlagen anregen, und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs), die den Herzrhythmus überwachen und einen Schock abgeben, um abnormale Herzrhythmen zu korrigieren (DeForge, 2019).
* Neurostimulationsimplantate. Diese Geräte werden zur Behandlung einer Reihe von neurologischen Erkrankungen eingesetzt, indem gezielt Bereiche des Gehirns oder der Nerven elektrisch stimuliert werden. Beispiele sind Rückenmarkstimulatoren für chronische Schmerzen, Tiefenhirnstimulatoren für Bewegungsstörungen wie die Parkinson-Krankheit (Krauss et al., 2021)und Vagusnervstimulatoren für Epilepsie, Depression und Blutdrucksenkung (Wheless et al., 2018).
* Cochlea-Implantate. Diese Geräte werden zur Wiederherstellung des Gehörs bei Menschen mit schwerem Hörverlust oder Taubheit eingesetzt. Sie bestehen aus einem externen Prozessor, der Geräusche aufnimmt und sie in elektrische Signale umwandelt, die dann an eine implantierte Elektrodenanordnung übertragen werden, die den Hörnerv stimuliert (Neapel & Ruckenstein, 2020).
* Netzhautimplantate. Diese Geräte werden zur Wiederherstellung der Sehkraft bei Menschen mit bestimmten Arten von Blindheit eingesetzt. Sie wandeln die von einer Kamera aufgenommenen Bilder in elektrische Signale um, die an eine implantierte Anordnung von Elektroden übertragen werden, die die verbleibenden gesunden Zellen in der Netzhaut stimulieren (Rossi & da Silva Vitor, 2022).
* implantierbare Systeme zur Verabreichung von Medikamenten. Diese Geräte dienen der direkten Verabreichung von Arzneimitteln an bestimmte Körperregionen, z. B. das Gehirn oder die Wirbelsäule, mit Hilfe von implantierten Pumpen oder Reservoirs (Kar et al., 2022).

Aktive Implantate sind ein spannender Bereich der medizinischen Forschung und Entwicklung, der das Potenzial hat, das Leben von Millionen von Menschen auf der ganzen Welt zu verändern. Wie jeder medizinische Eingriff bergen sie jedoch Risiken und erfordern eine sorgfältige Abwägung und Überwachung durch medizinisches Fachpersonal. Einige der mit aktiven medizinischen Implantaten verbundenen Risiken sind die folgenden:

* Infektion. Die Implantation eines Geräts kann eine Eintrittspforte für Bakterien in den Körper schaffen, was zu einer Infektion führen kann. Dieses Risiko kann durch eine ordnungsgemäße chirurgische Technik, eine Antibiotikaprophylaxe und eine geeignete Patientenauswahl gemindert werden (Augustynek et al., 2019).
* Fehlfunktion. Aktive medizinische Implantate können aufgrund des Versagens von Komponenten, leerer Batterien oder Softwarefehlern versagen, was zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen führen kann. Die Hersteller dieser Geräte führen in der Regel umfangreiche Tests und Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um das Risiko von Fehlfunktionen zu minimieren (Costa & Richman, 2016).
* Schmerzen und Unbehagen. Einige Patienten können an der Implantationsstelle Schmerzen oder Unbehagen verspüren oder Schwierigkeiten haben, sich an das Vorhandensein des Geräts in ihrem Körper zu gewöhnen (Costa & Richman, 2016).
* Interferenzen mit anderen Geräten. Aktive medizinische Implantate können andere elektronische Geräte, wie Mobiltelefone oder Sicherheitsscanner, stören, was zu Fehlalarmen oder Fehlfunktionen des Implantats führen kann. Den Patienten wird in der Regel geraten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um das Risiko von Interferenzen zu minimieren (Augustynek et al., 2019).
* Batteriewechsel. Aktive medizinische Implantate, die Batterien verwenden, müssen regelmäßig ausgetauscht werden, was einen weiteren chirurgischen Eingriff erfordert und mit eigenen Risiken verbunden ist.

Trotz dieser Risiken sind die Vorteile aktiver medizinischer Implantate für viele Patienten größer. Es ist jedoch wichtig, dass Patienten und Gesundheitsdienstleister die potenziellen Risiken sorgfältig abwägen und dass die Hersteller Anzeichen von unerwünschten Ereignissen überwachen und melden.

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte drei wesentliche Vorteile von IoMT.

*personalisierte, präzise Diagnosen und Therapien, medizinische Behandlung und Beratung aus der Ferne, bessere Patientenversorgung, Kostenkontrolle und Befähigung der Patienten*

1. Bitte kreuzen Sie die richtige(n) Aussage(n) an.

* *Durch die Implantation eines Geräts kann eine Eintrittspforte für Bakterien in den Körper geschaffen werden, was zu einer Infektion führen kann*.
* Aktive medizinische Implantate verwenden immer Batterien.
* Aktive Implantate stimulieren direkt die Muskeln.

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Das Internet der medizinischen Dinge (Internet of Medical Things, IoMT) bezeichnet ein Netzwerk von *physischen* Objekten, "Dingen", die mit *Sensoren*, Software und anderen Technologien ausgestattet sind, um sie über das Internet mit anderen Geräten und Systemen zu *verbinden*, so dass Daten zwischen den Objekten ausgetauscht werden können.

## Digitale Gesundheit

Die digitale Gesundheit ist ein interdisziplinäres Gebiet, das Gesundheitsfürsorge, Technologie und Daten kombiniert, um die Gesundheitsergebnisse und die Gesundheitsversorgung zu verbessern. Es umfasst eine breite Palette von Anwendungen, darunter elektronische Gesundheitsakten, mobile Gesundheitstechnologien, Telemedizin und Gesundheitsanalysen.

Im Kern geht es bei der digitalen Gesundheit darum, Technologien und Daten zu nutzen, um die Kommunikation zwischen Patienten und Gesundheitsdienstleistern zu verbessern, den Zugang zur Gesundheitsversorgung zu erleichtern und die Effizienz und Effektivität der Gesundheitsversorgung zu steigern. Dies wird durch eine Vielzahl von Methoden erreicht, wie z. B. die Fernüberwachung von Patienten, personalisierte Behandlungspläne und die Nutzung von Big Data und künstlicher Intelligenz, um Muster und Trends im Gesundheitswesen zu erkennen.

Der Bereich der digitalen Gesundheit entwickelt sich ständig weiter, und es entstehen immer neue Technologien und Anwendungen. Zu den wichtigsten Bereichen, auf die sich die Forschung und Entwicklung im Bereich der digitalen Gesundheit konzentriert, gehören die Entwicklung fortschrittlicherer Wearables und Sensoren, die Nutzung der Blockchain-Technologie für eine sichere Verwaltung von Gesundheitsdaten und die Integration von maschinellem Lernen, KI und anderen fortschrittlichen Technologien in die Gesundheitsversorgung. Im folgenden Abschnitt werden einige sich neu entwickelnde Trends untersucht.

### Software als Medikament (SaD)/Digitale Therapeutika (DTx)

Heute gibt es Hunderte von Apps, die den Zugang zu Gesundheitsdiensten ermöglichen, medizinisches Fachpersonal bei der Diagnose und Datenanalyse unterstützen und Patienten helfen, ihre Symptome mit einem digitalen Begleiter zu bewältigen. Diese "digitalen Gesundheits-Apps" unterstützen bestehende Behandlungen, sind aber nicht ausschließlich auf die Bekämpfung der Krankheitsursachen ausgerichtet.

SaD und DTx sind Begriffe, die derzeit verwendet werden, um softwarebasierte Maßnahmen zu beschreiben, die darauf abzielen, die Gesundheitsergebnisse der Patienten zu verbessern, indem evidenzbasierte Maßnahmen über eine Technologieplattform bereitgestellt werden. Die Hauptvorteile gegenüber der Arzneimittelentwicklung sind eine schnellere Entwicklung, niedrigere Entwicklungskosten und weniger Nebenwirkungen. Allerdings fehlt es immer noch an klinischen Studien, die die Evidenz untermauern, und die große Anzahl von Anwendungen für die allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden schafft ein verwirrendes Bild für die Politik, um die richtigen Anreize zu setzen (Dang et al., 2020).

Die ersten digitalen Therapeutika auf dem Markt hatten das Ziel, die Einhaltung der Medikamenteneinnahme zu überwachen oder das Verhalten der Patienten bei der Behandlung bestimmter Krankheitssymptome zu unterstützen. Sie entwickeln sich jedoch zu neuen Behandlungsmöglichkeiten für eine Vielzahl von Krankheiten wie Typ-II-Diabetes, Bluthochdruck, chronische Atemwegserkrankungen, Fettleibigkeit, Schlaflosigkeit, Alzheimer-Krankheit, verschiedene Arten von Demenz und Sucht (Rauchen, Alkohol und Drogen). Es wird in folgenden Bereichen eingesetzt: Angstzustände, Depressionen, Autismus, Lernstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite. Derzeit sind etwa 35 bis 40 Produkte auf dem Markt, von denen acht von den Aufsichtsbehörden zugelassen wurden (Refolo et al., 2022).

Kognitive Verhaltenstherapie (CBT) und Gamification sind einige Beispiele für digitale Therapeutika. CBT ist eine psychologische Methode, die zur Behandlung einer Reihe von psychischen Erkrankungen eingesetzt wird. CBT-Apps nutzen interaktive Übungen, meist in einer Virtual-Reality-Umgebung (VR), um Patienten einen sicheren und kontrollierten Raum zu bieten, in dem sie ihre Ängste und Phobien konfrontieren und bewältigen können. Hauptindikationen sind Depressionen, Angstzustände und posttraumatische Belastungsstörungen (Sympatient, n.d.).

Eine Spielerei ist es beispielsweise, wenn bei Kindern, bei denen Amblyopie diagnostiziert wurde, in der Regel das bessere Auge mit einem Pflaster versehen wird, um das Gehirn zu zwingen, das schwächere Auge zu trainieren. Dies ist sehr stigmatisierend, und die Abbrecherquote ist sehr hoch. Das Prinzip der fokalen Stimulation der Sehschärfe in der Umgebung (FAVAS) über einen Computer oder ein Tablet befindet sich bereits in der Phase der klinischen Prüfung (Bocqué et al., 2023).

Es wird erwartet, dass DTx einen großen Einfluss auf die Bereitstellung und den Verbrauch von Gesundheitsleistungen weltweit haben wird. Die Nutzung digitaler Therapeutika (DTx) in Verbindung mit Arzneimitteln hat das Potenzial, das derzeitige Angebot der Pharmaindustrie zu revolutionieren. Durch das Angebot einer Kombination aus Medikamenten und digitalen Diensten sowohl für Gesundheitsdienstleister als auch für Patienten könnte die Branche die Wirksamkeit und den Komfort von Behandlungsschemata drastisch verbessern. Immer mehr Pharmaunternehmen verfolgen einen bewussten und strategischen Ansatz bei der Entwicklung und dem Einsatz von DTx. Obwohl sich DTx-Unternehmen, Interessengruppen und Aufsichtsbehörden noch in der Anfangsphase ihrer Bemühungen befinden, werden größere Investitionen in Forschung und Entwicklung wahrscheinlich die enormen potenziellen Auswirkungen von DTx (Dang et al., 2020).

### In-Silico-Medizin

Die In-silico-Medizin ist ein Bereich der Medizin, der Computersimulationen und -modelle einsetzt, um das Verständnis, die Diagnose und die Behandlung von Krankheiten zu unterstützen. Sie umfasst den Einsatz von Computertools wie KI, Datenanalyse und mathematische Modellierung, um komplexe medizinische Daten zu analysieren, biologische Prozesse zu simulieren und neue medizinische Technologien zu entwickeln. Die In-silico-Medizin hat das Potenzial, das Gesundheitswesen zu revolutionieren, indem sie eine personalisierte Medizin ermöglicht, die Entdeckung von Medikamenten optimiert und die Kosten und den Zeitaufwand für klinische Studien reduziert (Leo et al., 2022). Zu den grundlegenden Konzepten der In-silico-Medizin gehören die folgenden:

* Computermodellierung und -simulation (CM&S). Die In-silico-Medizin stützt sich auf Computersimulationen, um biologische Prozesse, das Fortschreiten von Krankheiten und die Auswirkungen von Medikamenten und anderen Behandlungen auf den Körper zu modellieren und zu simulieren. Diese Simulationen können Forschern und Klinikern helfen, die zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen besser zu verstehen und wirksamere Behandlungen zu entwickeln (Leo et al., 2022).
* Big Data. Die In-silico-Medizin benötigt riesige Mengen medizinischer Daten, wie Patientenakten, genetische Informationen und medizinische Bilder, um genaue Modelle und Simulationen zu erstellen. Diese Daten werden häufig mit Hilfe von maschinellem Lernen und Datenanalyse analysiert, um Muster und Erkenntnisse zu erkennen, die als Grundlage für Behandlungsentscheidungen dienen können (Leo et al., 2022).
* personalisierte Medizin. Die In-silico-Medizin ermöglicht eine personalisierte Medizin, indem sie anhand von patientenspezifischen Daten Modelle und Simulationen erstellt, die vorhersagen können, wie eine Person auf verschiedene Behandlungen reagieren wird. Dies kann Ärzten dabei helfen, Behandlungen auf die individuellen Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten zuzuschneiden, die Ergebnisse zu verbessern und Nebenwirkungen zu reduzieren (LLeo et al., 2022).
* Entdeckung von Arzneimitteln. Mit Hilfe der In-silico-Medizin kann der Prozess der Arzneimittelentdeckung beschleunigt werden, indem mit Hilfe von Computersimulationen die Wirksamkeit und Sicherheit potenzieller Arzneimittel vorhergesagt wird, bevor sie am Menschen getestet werden. Dies kann die Kosten und den Zeitaufwand für klinische Versuche verringern und dazu beitragen, dass neue Medikamente schneller auf den Markt kommen.
* virtuelle klinische Studien (VCT). Die In-silico-Medizin kann auch zur Durchführung virtueller klinischer Studien genutzt werden, bei denen Computersimulationen verwendet werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Behandlungen zu testen, bevor sie am Menschen erprobt werden. Dadurch kann das Risiko für die Patienten verringert und die Entwicklung neuer Behandlungen beschleunigt werden (Ali et al., 2020).

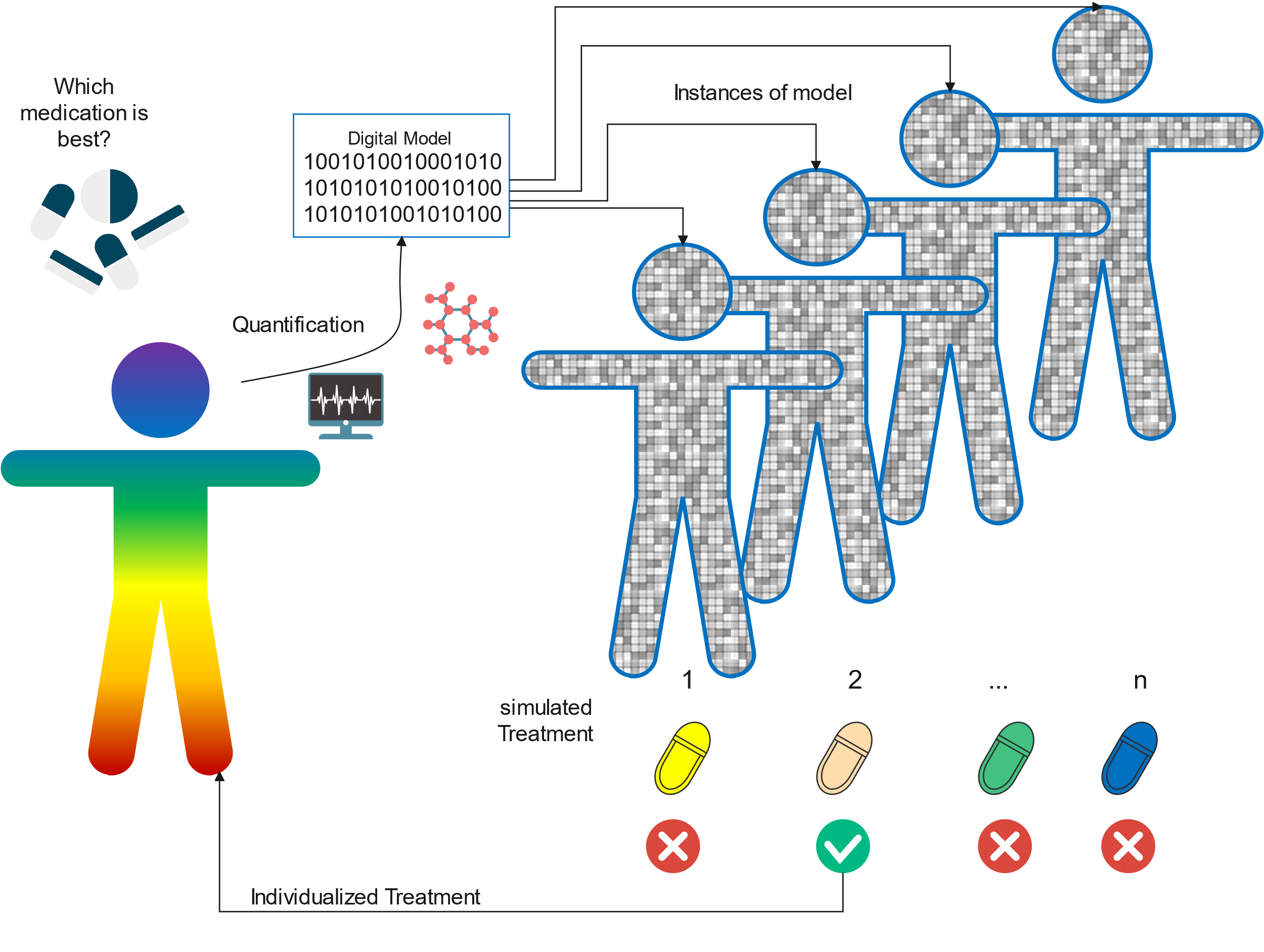
Es gibt jedoch einige ethische Bedenken im Zusammenhang mit der In-silico-Medizin, wie z. B. die folgenden (Leo et al., 2022):

* Es könnten Informationsasymmetrien zwischen Arzt, Patient und CM&S entstehen, da die Ergebnisse von CM&S als "Backbox-Medizin" bezeichnet werden und somit ein nicht transparenter Teil unserer evidenzbasierten Medizin sind.
* Durch die Verwendung von VCT für die Vorhersage von Langzeitergebnissen neuer Behandlungen können selbst kleine Fehler in dieser frühen Phase zu unvorhersehbaren großen Auswirkungen in späteren Phasen der Praxis führen.
* Die Nutzung von Big Data im Sinne von patientenspezifischen Daten kann zu einem Dilemma zwischen Datengebern aller sozioökonomischen Schichten und dem Kontext der Zugänglichkeit dieser Technologieanwendung nur für die Bevölkerung führen, die sie sich leisten kann.

### Digitale Zwillinge

Das medizinische Konzept der digitalen Zwillinge basiert auf der Idee, dass jeder Patient einzigartig ist und dass eine personalisierte Behandlung die Ergebnisse verbessern kann. Dabei wird ein virtuelles, computergeneriertes Abbild des Körpers eines Patienten oder bestimmter Organe wie des Herzens oder der Lunge erstellt. Dieser digitale Zwilling basiert auf einer Vielzahl von Datenquellen, darunter medizinische Bilder, physiologische Messungen und genetische Informationen. Der digitale Zwilling wird verwendet, um das Verhalten des Körpers oder der Organe des Patienten unter verschiedenen Bedingungen zu simulieren, so dass Kliniker Behandlungen und Therapien testen können, bevor sie sie in der realen Welt anwenden. Dies kann dazu beitragen, Behandlungspläne zu optimieren, das Risiko unerwünschter Ereignisse zu verringern und die Ergebnisse für den Patienten zu verbessern. Digitale Zwillinge können auch für die personalisierte Medizin eingesetzt werden, indem sie den Ärzten einen umfassenderen und genaueren Überblick über den Gesundheitszustand eines Patienten und seine Reaktion auf die Behandlung geben. Durch die Kombination der Krankengeschichte des Patienten, genetischer Daten und anderer relevanter Informationen kann der digitale Zwilling genutzt werden, um die besten Behandlungsoptionen für die betreffende Person zu ermitteln (Kamel Boulos & Zhang, 2021).

**Konzept der digitalen Zwillinge**

Quelle: Jan üRüterbories (2023), basierend auf Kamel Boulos & Zhang (2021).

Insgesamt hat das Konzept der digitalen Zwillinge das Potenzial, die medizinische Praxis zu verändern, indem es den Ärzten leistungsstarke neue Instrumente für die Diagnose, Behandlung und das Management einer Vielzahl von Erkrankungen an die Hand gibt.

### Große Daten

Die Rolle von Big Data im Bereich der digitalen Gesundheit besteht darin, durch die Sammlung, Analyse und Interpretation großer Mengen gesundheitsbezogener Daten wertvolle Erkenntnisse zu gewinnen und Entscheidungen im Gesundheitswesen zu treffen. Big Data im Bereich der digitalen Gesundheit kann aus verschiedenen Quellen stammen, darunter elektronische Gesundheitsakten, medizinische Geräte, tragbare Sensoren und genetische Sequenzierung. Einige der wichtigsten Rollen, die Big Data in der digitalen Gesundheit spielt, sind die folgenden:

* prädiktive Analytik. Big-Data-Analysen können helfen, Krankheitsausbrüche vorherzusagen, Risikopatienten zu identifizieren und den Bedarf an Gesundheitsressourcen vorherzusehen. Diese Informationen können genutzt werden, um proaktiv Maßnahmen zu entwickeln und potenziellen Gesundheitsproblemen vorzubeugen.
* personalisierte Medizin. Mithilfe von Big Data können personalisierte Behandlungspläne entwickelt werden, die auf den individuellen Gesundheitsdaten eines Patienten basieren, einschließlich genetischer Informationen, Krankengeschichte und Lebensstilfaktoren. Dieser Ansatz kann dazu beitragen, die Behandlungsergebnisse zu verbessern, Nebenwirkungen zu reduzieren und die Gesundheitskosten zu senken.
* Überwachung in Echtzeit. Mithilfe von Big Data lässt sich der Gesundheitszustand von Patienten in Echtzeit verfolgen und überwachen, sodass Ärzte fundierte Entscheidungen über die Patientenversorgung treffen können. Am Körper zu tragende Sensoren, mobile Apps und andere digitale Gesundheitstools können kontinuierlich Daten zu Vitalwerten, körperlicher Aktivität und anderen Gesundheitsmetriken liefern und so ein frühzeitiges Eingreifen und eine präventive Versorgung ermöglichen.
* Verwaltung der Gesundheit der Bevölkerung. Big Data kann Gesundheitsdienstleistern dabei helfen, die Gesundheit ganzer Bevölkerungsgruppen zu verwalten, indem sie Trends und Muster in Gesundheitsdaten erkennen. Diese Informationen können genutzt werden, um gezielte Maßnahmen zu entwickeln, die bestimmte Gesundheitsprobleme angehen und die Gesundheit der Bevölkerung insgesamt verbessern.

Digital Health ist ein spannender und schnell wachsender Bereich, der das Potenzial hat, die Gesundheitsversorgung, wie wir sie kennen, zu revolutionieren. Durch den Einsatz neuester Technologien und datengestützter Erkenntnisse arbeiten Fachleute für digitale Gesundheit daran, die Gesundheitsergebnisse zu verbessern, den Zugang zur Gesundheitsversorgung zu erleichtern und ein stärker auf den Patienten ausgerichtetes Gesundheitssystem zu schaffen.

In diesem Abschnitt haben wir verschiedene Begriffe eingeführt, die alle unter den Oberbegriff der digitalen Gesundheit fallen und nach der folgenden Struktur geordnet werden können:

* Die digitale Medizin beschreibt die Verwendung von eigenständiger Software oder von Hard- und Softwareprodukten, die als Medizinprodukte eingestuft werden.
  + Digitale Therapeutika sind eine Unterabteilung, die sich ausschließlich mit Software als Medizinprodukt beschäftigt, das eine therapeutische Wirkung hat.
* IoMT ist eine technologiebasierte Sichtweise auf digitale Gesundheitsanwendungen, die sich auf Prozesse, Kommunikation und Geräte konzentriert.
* Die In-silico-Medizin ist ein Ansatz zur Simulation und Modellierung von Patientenkrankheiten und deren Behandlung.
  + Digitale Zwillinge sind digitale Instanzen von Personen, die in der Silikomedizin verwendet werden, um z. B. Behandlungsergebnisse zu simulieren.
* Big Data liefert Erkenntnisse über das Gesundheitswesen, indem große Datenmengen mit Berechnungsmethoden der Informationstechnologie genutzt werden.

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Nennen Sie bitte drei Schlüsselrollen von Big Data.

*prädiktive Analytik, personalisierte Medizin, Echtzeitüberwachung und Gesundheitsmanagement für die Bevölkerung*

1. Digitale Therapeutika (DTx) sind ...

* ... alle Apps für das Gesundheitswesen.
* *... Medizinprodukte.*
* ... ausschließlich diagnostische Mittel.
* ... elektronische Arzneimittelverabreichungssysteme.

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Die In-silico-Medizin ist ein Bereich der Medizin, der *Computersimulationen* und *-modelle* einsetzt, um das Verständnis, die *Diagnose* und die Behandlung von Krankheiten zu verbessern.

## Bildgestützte Intervention

Die bildgestützte Intervention (IGI) ist ein aufstrebendes Gebiet, das den Einsatz medizinischer Bildgebungstechnologien wie Röntgen, Ultraschall und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Steuerung minimalinvasiver chirurgischer Verfahren umfasst. Ziel der IGI ist es, die Genauigkeit und Sicherheit von chirurgischen Eingriffen zu verbessern, indem dem Chirurgen ein Echtzeit-Feedback zur Bildgebung gegeben wird. Der wissenschaftliche Aspekt der IGI umfasst die Verwendung empirischer Daten, Hypothesentests und statistischer Analysen, um die Leistung und Wirksamkeit von IGI-Technologien und -Verfahren zu bewerten. Aus technischer Sicht beinhaltet IGI die Entwicklung hochentwickelter Bildgebungssysteme, die hochauflösende Bilder des Körpers erfassen und dem Chirurgen in Echtzeit anzeigen können. Diese Systeme verwenden häufig fortschrittliche Algorithmen und Signalverarbeitungstechniken, um nützliche Informationen aus den Bilddaten zu extrahieren, z. B. die Lage bestimmter Strukturen oder Anomalien im Körper. Im Folgenden werden einige der wichtigsten Innovationen im Zusammenhang mit IGI vorgestellt.

### Intelligente chirurgische Instrumente

Intelligente chirurgische Instrumente sind fortschrittliche chirurgische Werkzeuge, die mit Sensoren, Mikroprozessoren und anderer Elektronik ausgestattet sind, um während chirurgischer Eingriffe Echtzeit-Feedback und Kontrolle zu bieten. Sie sollen die Genauigkeit und Sicherheit von chirurgischen Eingriffen verbessern, indem sie dem Chirurgen präzisere Informationen über das Operationsgebiet und die Position des Instruments liefern.

Intelligente chirurgische Instrumente können bei einer Vielzahl von Verfahren eingesetzt werden, z. B. bei der Laparoskopie, der Endoskopie und der Roboterchirurgie. Sie können auch in Verbindung mit bildgebenden Verfahren wie MRT, CT oder Ultraschall eingesetzt werden, um dem Chirurgen Echtzeit-Feedback zur Bildgebung zu geben (Jacq et al., 2009). Einige der wichtigsten Merkmale und Vorteile von intelligenten chirurgischen Instrumenten sind folgende (Gruijthuijsen et al., 2022):

* höhere Präzision. Intelligente Instrumente ermöglichen eine präzisere Positionierung und Steuerung, so dass Chirurgen komplexe Eingriffe mit größerer Genauigkeit und geringerem Risiko einer Schädigung des umliegenden Gewebes durchführen können.
* Echtzeit-Feedback. Intelligente Instrumente können dem Chirurgen Echtzeit-Feedback geben, einschließlich Kraftmessung, Temperaturüberwachung und Bildgebungsdaten, so dass er den Eingriff im Verlauf anpassen und optimieren kann.
* weniger Gewebeschäden. Intelligente Instrumente können so konzipiert werden, dass sie das Gewebe bei chirurgischen Eingriffen so wenig wie möglich schädigen, das Risiko von Komplikationen verringern und die Ergebnisse für den Patienten verbessern.
* verbesserte Ergonomie. Intelligente Instrumente können mit ergonomischen Funktionen ausgestattet werden, die die körperliche Belastung des Chirurgen verringern und den Eingriff weniger ermüdend und komfortabler machen.

Intelligente chirurgische Instrumente sind ein großer Fortschritt in der chirurgischen Technologie und haben das Potenzial, die Art und Weise, wie chirurgische Eingriffe durchgeführt werden, zu revolutionieren. Sie bieten eine Reihe von Vorteilen sowohl für den Chirurgen als auch für den Patienten, darunter höhere Genauigkeit, geringeres Komplikationsrisiko und bessere Ergebnisse.

### Robotik, Navigation und Verfolgung

Robotik, Navigation und Tracking-Technologien spielen bei modernen chirurgischen Verfahren eine immer wichtigere Rolle und bieten sowohl dem Chirurgen als auch dem Patienten eine Reihe von Vorteilen. Im Folgenden sind einige der Möglichkeiten aufgeführt, wie diese Technologien die Chirurgie unterstützen (Schweikard & Ernst, 2015):

* Präzision. Der Einsatz dieser Technologien kann bei chirurgischen Eingriffen für mehr Präzision und Genauigkeit sorgen. So können beispielsweise Operationsroboter einen hochpräzisen, minimalinvasiven Zugang zu schwer zugänglichen Körperregionen ermöglichen, während Navigations- und Tracking-Systeme die Instrumente des Chirurgen an die exakte Stelle der Operationsstelle führen und so sicherstellen, dass der Eingriff mit hoher Präzision durchgeführt wird.
* geringeres Risiko. Robotik, Navigation und Tracking-Technologien ermöglichen eine höhere Präzision und Genauigkeit und können so das Risiko chirurgischer Komplikationen verringern und die Ergebnisse für den Patienten verbessern. So können sie beispielsweise Schäden am umliegenden Gewebe minimieren, den Blutverlust verringern und das Infektionsrisiko senken.
* verbesserte Visualisierung. Navigation und Tracking ermöglichen eine hochauflösende Echtzeit-Bildgebung der Operationsstelle, so dass der Chirurg einen klaren Blick auf den zu operierenden Bereich hat. Dies kann dem Chirurgen helfen, während des Eingriffs fundiertere Entscheidungen zu treffen und das Risiko von Fehlern zu verringern.
* erhöhte Effizienz. Robotik, Navigations- und Tracking-Technologien können chirurgische Verfahren rationalisieren und die für die Operation benötigte Zeit verkürzen. Chirurgische Roboter können beispielsweise komplexe Aufgaben schneller und präziser ausführen als menschliche Hände, während Navigations- und Tracking-Systeme dem Chirurgen helfen, die Operationsstelle schneller und effizienter zu finden.
* Weniger Trauma. Durch die Ermöglichung minimalinvasiver Eingriffe können Robotik, Navigation und Tracking-Technologien dazu beitragen, das mit der herkömmlichen offenen Chirurgie verbundene Trauma zu verringern. Dies kann dazu beitragen, Schmerzen, Narbenbildung und Erholungszeit für den Patienten zu reduzieren.

Diese Technologien bieten eine Reihe von Vorteilen für chirurgische Eingriffe, da sie eine höhere Präzision, Genauigkeit und Effizienz ermöglichen und gleichzeitig das Risiko von Komplikationen verringern und die Ergebnisse für die Patienten verbessern (Ezzat et al., 2021).

### Planungskontrolle im geschlossenen Kreislauf

Die Closed-Loop-Chirurgieplanung ist eine Art der Operationsplanung, bei der Echtzeitdaten zur Anpassung des Operationsplans während des Eingriffs verwendet werden. Dieser Ansatz beruht auf der Idee, eine geschlossene Schleife zwischen dem chirurgischen Plan und der Reaktion des Patienten auf den Eingriff zu schaffen, die es dem Chirurgen ermöglicht, Anpassungen auf der Grundlage von Echtzeit-Feedback vorzunehmen (Konh et al., 2021).

Bei der herkömmlichen chirurgischen Planung entwickelt der Chirurg einen Plan auf der Grundlage präoperativer Bildgebung und anderer Daten. Sobald die Operation jedoch beginnt, gibt es nur noch begrenzte Möglichkeiten, den Plan auf der Grundlage neuer Informationen anzupassen, die während des Eingriffs verfügbar werden können. Bei der Closed-Loop-Planung hingegen kann der Chirurg die Reaktion des Patienten auf den Eingriff kontinuierlich überwachen und den Plan bei Bedarf in Echtzeit anpassen (Konh et al., 2021).

Die Closed-Loop-Chirurgieplanung umfasst in der Regel den Einsatz fortschrittlicher Bildgebungs- und Überwachungstechnologien wie MRT, CT oder Ultraschall, die ein Echtzeit-Feedback über die Operationsstelle liefern können. Der Chirurg kann diese Informationen dann nutzen, um den chirurgischen Plan anzupassen, z. B. indem er die Lage oder den Winkel eines Einschnitts ändert, die Position der chirurgischen Instrumente verändert oder die Tiefe eines chirurgischen Schnitts ändert (Wartenberg et al., 2018).

Zu den Vorteilen der Closed-Loop-Chirurgieplanung gehört die Möglichkeit, den chirurgischen Plan auf der Grundlage von Echtzeitinformationen zu optimieren und so das Risiko von Komplikationen zu verringern und die Patientenergebnisse zu verbessern. Durch die Schaffung eines geschlossenen Kreislaufs zwischen dem chirurgischen Plan und der Reaktion des Patienten auf den Eingriff kann der Chirurg sicherstellen, dass der Eingriff auf die spezifischen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten ist und bei Bedarf angepasst wird, um das bestmögliche Ergebnis zu erzielen (Konh et al., 2021).

### Fragen zur Selbstkontrolle

1. Bitte vervollständigen Sie den folgenden Satz.

Das Ziel von IGI ist es, die Genauigkeit und Sicherheit chirurgischer Eingriffe zu verbessern, indem dem Chirurgen Echtzeit-Feedback zur Bildgebung gegeben wird.

1. Das Benchmarking mit Unternehmen, die in der gleichen Branche tätig sind und die gleichen oder ähnliche Märkte bedienen, wird als ...

* ... internes Benchmarking.
* *... Wettbewerbs-Benchmarking.*
* ... funktionales Benchmarking.
* ... allgemeines Benchmarking.

1. Was ist der Hauptvorteil der geschlossenen Planung in der Chirurgie?

*die Möglichkeit, den Operationsplan während des Eingriffs auf der Grundlage von Echtzeitinformationen zu optimieren und so das Risiko von Komplikationen zu verringern*

Zusammenfassung

Unter Nanomedizin versteht man den Einsatz der Nanotechnologie für medizinische Anwendungen, z. B. die gezielte Verabreichung von Arzneimitteln mithilfe verschiedener Nanotransportsysteme. Am meisten erforscht sind Nanomedikamente auf Liposomenbasis: 10 von 29 für die Krebsbehandlung zugelassenen Nanomedikamenten basieren auf Liposomen. Nanotechnologische Diagnosemethoden ermöglichen eine schnellere, weniger invasive Untersuchung von Biomarkern. Die Lab-on-a-Chip-Technologie ermöglicht die Dezentralisierung medizinischer Tests, indem winzige Probenmengen mit einem mikrofluidischen Chip, einer Pumpe, einem Sensor und einer Software analysiert werden. Diese Technologie kann für die ständige Überwachung von Krankheiten wie Diabetes oder COVID-19 eingesetzt werden.

Die tragbare Medizintechnik ermöglicht eine revolutionäre Echtzeitüberwachung und Analyse von Patientendaten. Wearables haben einen erheblichen Einfluss auf die nadelfreie Diabetesversorgung, wobei Systeme zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung und Insulinpumpen die täglichen Injektionen ersetzen. Auch die IoMT ist an Wearables beteiligt; sie verbindet Geräte mit dem Internet zur Fernüberwachung und -diagnose. Aktive Implantate, wie z. B. Herzschrittmacher, werden um drahtlose Überwachungs- und Fernsteuerungsfunktionen erweitert.

Bei der digitalen Gesundheit geht es um den Einsatz von Technologie und Daten zur Verbesserung der Gesundheitsergebnisse. Ein wichtiger Bereich ist die digitale Therapie (DTx), die z. B. bei der Behandlung von Diabetes und Drogenmissbrauch eingesetzt werden kann. Die In-silico-Medizin nutzt Computersimulationen und -modelle, um Krankheitsprozesse zu verstehen und neue Behandlungen zu entwickeln. Dies kann den Prozess der Arzneimittelentwicklung beschleunigen und Tierversuche reduzieren. Digitale Zwillinge sind virtuelle Abbilder von Patienten, mit denen Krankheitsprozesse simuliert werden können, um Behandlungen zu personalisieren.

Big Data ist eine weitere Komponente der digitalen Gesundheit. Durch die Analyse großer Mengen von Gesundheitsdaten können Forscher Muster und Korrelationen erkennen, die zu neuen Erkenntnissen und Behandlungen führen können. Die Verwaltung und der Schutz dieser Daten erfordern jedoch fortschrittliche Sicherheitsmaßnahmen.

IGI nutzt medizinische Bildgebungstechnologien, um minimalinvasive chirurgische Eingriffe in Echtzeit zu steuern. Sie zielt darauf ab, die chirurgische Genauigkeit und Sicherheit zu verbessern, und umfasst die Bewertung der Leistung und Wirksamkeit von IGI-Techniken und -Technologien sowie die Entwicklung von Bildgebungssystemen, die fortschrittliche Algorithmen und Signalverarbeitungstechniken nutzen, um nützliche Informationen zu gewinnen. Intelligente chirurgische Instrumente, Robotik, Navigation und Tracking sowie eine geschlossene Operationsplanung sind einige der nützlichen Innovationen.