

Wissenschaftstheorie der Pandemie I

Evidenzbasierte Medizin und Epidemiologie

Zwei Bereiche der Biowissenschaften, die evidenzbasierte Medizin (EBM) und die Epidemiologie, sind bei einer wissenschaftsphilosophischen Betrachtung der Medizinpraxis, insbesondere bei der Bewältigung der Pandemie, von Bedeutung. Wenn man die vergangenen 18 Monate anschaut, war ja nicht nur in der Bevölkerung die Verunsicherung über dieses neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 groß, sondern ebenso sehr in der medizinischen Wissenschaft, bei den Virologen und Epidemiologen. Zwar hatten Virologen schon länger Coronaviren wie SARS und MERS im Fokus ihrer Aufmerksamkeit, und auch die WHO hat hinlänglich vor drohenden weltweiten Epidemien, also Pandemien, gewarnt. Aber so richtig wusste man nicht, was da auf einen zukommt und um was genau es sich bei diesem speziellen Virus handelt. Noch heute erlebt die Wissenschaft immer wieder Überraschungen, was SARS-CoV-2 angeht: Herkunft, Aufbau, Wirkungsweise und die Auswirkungen der jeweiligen Veränderungen (Mutationen) des Virus führen immer wieder in „Neuland“. Wie geht die Wissenschaft damit um?



Pandemie und klinische Versorgung (c) LUCAS BÄUML @faznet

Besonders die evidenzbasierte Medizin (EBM) sieht sich vor eine besondere Herausforderung gestellt: Es gab anfangs kaum verlässliche Daten, keine nachgewiesenen und erhärteten

Evidenzen im herkömmlichen Sinn. EBM ist ein seit den neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts weltweit akzeptiertes Konzept wissenschaftsbasierter Medizin:

Evidenzbasierte Medizin (EbM), entlehnt von englisch evidence-based medicine „auf empirische Belege gestützte Heilkunde“, ist eine jüngere Entwicklungsrichtung in der Medizin, die ausdrücklich die Forderung erhebt, dass bei einer medizinischen Behandlung patientenorientierte Entscheidungen nach Möglichkeit auf der Grundlage von empirisch nachgewiesener Wirksamkeit getroffen werden sollen. Die wissenschaftliche Aussagefähigkeit klinischer Studien wird durch Evidenzgrade beschrieben. Die Evidenzbasierte Medizin soll eine „patientenzentrierte Wissenschaftlichkeit“ fundieren.

https://de.wikipedia.org/wiki/Evidenzbasierte_Medizin#cite_ref-Sackett_7-0

Im grundlegenden Textbuch „Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM“ von 2005 heißt es:

Evidence-based medicine (EBM) is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values. By best research evidence we mean clinically relevant research, often from the basic sciences of medicine [„mechanistic reasoning“], but especially from patient-centered clinical research into the accuracy and precision of diagnostic tests (including the clinical examination), the power of prognostic markers, and the efficacy and safety of therapeutic, rehabilitative, and preventive regimens. New evidence from clinical research both invalidates previously accepted diagnostic tests and treatments and replace them with new ones that are more powerful, more accurate, more efficacious, and safer.

Jeremy Howick, The Philosophy of Evidence-Based-Medicine, Oxford 2011, S. 22

Bei den „Evidenzgraden“ (Wikipedia) bzw. „diagnostic tests“ (Howick) handelt es sich um ein abgestuftes System der Bewertung von Qualitätsmerkmalen von „evidence“ (evidence im Englischen hat je nach Kontext die Bedeutungen ‚Beweis‘, ‚Beleg‘, ‚Hinweis‘ oder ‚Zeugenaussage‘, Wikipedia). Die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) formulierte 1989:

Level I: Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial.

Level II-1: Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.

Level II-2: Evidence obtained from well-designed cohort studies or case-control studies, preferably from more than one center or research group.

Level II-3: Evidence obtained from multiple time series designs with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled trials might also be regarded as this type of evidence.

Level III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

https://en.wikipedia.org/wiki/Evidence-based_medicine#Assessing_the_quality_of_evidence

Hinzu kommt noch das oben zitierte „*mechanistic reasoning*“, also der Kausalitätsnachweis zum Beispiel bei der Wirksamkeit und Wirkweise von Medikamenten und bei therapeutischen Maßnahmen. Zwar hat es in der Folgezeit auf Grund von Kritik eine stärkere Gewichtung der klinischen Praxis (Erfahrung) und der besonderen Umstände des einzelnen Patienten (Patientenzentriertheit) gegeben, aber die „*randomized controlled trials*“ (RCT) sind nach wie vor der Goldstandard der EBM.

In der modernen Epidemiologie kommen noch zwei weitere Aspekte hinzu, die zum Teil mit den Prinzipien der EBM verzahnt sind: Kausalprozesse abzugrenzen und begründete Voraussetzungen zu treffen.

Hence, a science-based approach to causation should consider two kinds of questions with respect to causation: not only questions with respect to an appropriate conceptualization of ‘cause’ given the goals, interests and methods of given scientific disciplines; but also questions with respect to the metaphysical presuppositions of the different methods of causal inference used in the different scientific disciplines. [347]

In sum, given epidemiologists’ goals and methods, the focus lies at the population level. Causation in epidemiology should be interpreted in terms of average influences at the population level, and in terms of the possible manipulation of the presence of responsible factors at this level. [348]

It does not lie within the goals and skills of epidemiology to predict individual disease courses. Nonetheless, good epidemiological research delivers causal information that is useful given the public health goals. [350]

Not only is it important to think about which causal concepts are useful for epidemiological practice, one should also gain knowledge on the metaphysical presuppositions of the causal concepts used for causal inference in epidemiology to become aware of the limitations of methods used to gather causal information. [353]

Leen de Vrese, Epidemiology and causation in: Med Health Care and Philos (2009) 12:345–353. Springer 2009

Wenngleich in der Epidemiologie die zugrundeliegende Kausalität biologischer Prozesse nur auf dem allgemeineren ‚Gruppenlevel‘ (*population level*) abbilden kann, ist das Verständnis der Kausalprozesse auf biologischer Ebene eine Voraussetzung für sinnvolle und begründete Voraussagen und somit erfolgversprechende therapeutische Maßnahmen. Voraussagen (*prediction*) hängen darum eng mit möglichen Interventionen zusammen, also mit der heilsamen Manipulation der zugrundeliegenden Prozesse.

But over and above the mathematics, a number of striking theses about causation are evident, for example: that a cause is something that makes a difference; that a cause is something that humans can intervene on; and that causal knowledge enables one to predict under hypothetical suppositions.

Alex Broadbent, Causation and prediction in epidemiology: A guide to the

“Methodological Revolution” in: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences 54 (2015) 72-80, Elsevier 2015

Damit sind die entscheidenden Faktoren und Aspekt benannt, die eine wissenschaftsbasierte Medizin und Epidemiologie fundieren: evidenzbasierte Forschung insbesondere mit RCTs und (vergleichenden) Kohorten-Studien, Erforschung der kausalen Mechanismen (und nicht nur statistischer Korrelationen) biologischer Prozesse als Voraussetzung für klinische Voraussagen, um im konkreten Einzelfall genau spezifizierte therapeutische Maßnahmen zur Heilung ergreifen zu können.

Keiner der angeführten Punkte ist unstrittig, jeder Aspekt bedarf genauerer Untersuchung und Nachfrage. Zu allem liegen ausführliche und kontroverse Diskussionen und Positionen vor. Dennoch repräsentieren diese Punkte in etwa den Mainstream der gegenwärtigen wissenschaftlichen Medizin (EBM).

Die Kritik einer klinischen rein erfahrungsbasierten Medizin beruht auf der Rolle der Vorurteile (*bias*), die Erfahrungsmodelle stets begleiten, wogegen der Aufweis kausaler Mechanismen und kontrollierte Studienergebnisse eine objektivere Basis, genauer: Evidenzen bieten. Wie eng der Evidenzbegriff gefasst werden muss, bleibt diskussionsbedürftig. Immerhin werden in der Literatur Beispiele für ‚evidente Wirksamkeit‘ genannt, die weder aus RCTs noch aus der genauen Kenntnis der kausalen Mechanismen abgeleitet sind. So ist die Nützlichkeit von Fallschirmen, um schwere Verletzungen und Tod zu vermeiden, mit dem Augenschein hinreichend begründet. [„In some cases, randomised studies are not required to establish a causal claim... From the point of view

of contemporary EBM, the evidence for the effectiveness of parachutes is very weak: no systematic studies, let alone RCTs, and some mechanistic evidence which sits at the bottom of the evidence hierarchy, if it features at all.” Jon Williamson (2019) Establishing Causal Claims in Medicine, International Studies in the Philosophy of Science, 32:1, 33-61] Ein anderes Beispiel ist das Schmerzmittel Aspirin, Acetylsalicylsäure: Wiewohl die Wirksamkeit des Medikaments unbestritten ist, fehlt doch die Kenntnis des kausalen Mechanismus oder gar RCTs zum Nachweis der Evidenz. Kein Pharmaunternehmen würde aber angesichts der offensichtlichen Wirksamkeit für solche Studien Geld aufwenden. Williamson schlägt darum mit guten Gründen eine „EBM+“ vor, die Erfahrungswerten insbesondere im klinischen Umfeld wieder größere Bedeutung beimessen will.

Es gibt weitere Gesichtspunkte dafür, dass eine eng gefasste EBM nicht als alleiniger Maßstab für erfolgreiche medizinische Interventionen ausreicht. Der Verlauf der Pandemie hat zudem gezeigt: Die Praxis läuft der Theorie davon. Das dokumentiert unfreiwillig das Deutsche Netzwerk evidenzbasierte Medizin e.V.. Bemerkenswert ist die Stellungnahme des EbM-Netzwerks vom 20.03.2020. Aus heutiger Sicht klingt vieles wie eine Steilvorlage für die Querdenker-Bewegung. Darin heißt es:

Über die (eher fragwürdigen) Schlüsse aus dem historischen Beispiel [St. Louis / Philadelphia 1918] hinaus gibt es wenig Evidenz, dass NPIs [nicht-pharmakologische Interventionen] bei COVID-19 tatsächlich zu einer Verringerung der Gesamtmortalität führen. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2011 fand keine belastbare Evidenz für die Effektivität von Screening bei Grenzkontrollen oder Social Distancing, allerdings in erster Linie aufgrund fehlender Studien und mangelhafter Studienqualität. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 findet moderate Evidenz für Schulschließungen, um die Ausbreitung einer Influenza-Epidemie zu verzögern, allerdings verbunden mit hohen Kosten. Isolation im Haushalt verlangsamt zwar die Ausbreitung, führt aber zur vermehrten Infektion von Familienangehörigen. Bei all diesen Erkenntnissen stellt sich die Frage nach der Übertragbarkeit von der Influenza auf COVID-19. Es ist gänzlich unklar, wie lange die NPIs aufrechterhalten werden müssen und welche Effekte in Abhängigkeit von Zeit und Intensität damit erzielt werden könnten. Möglicherweise wird die Zahl der Toten nur auf einen späteren Zeitpunkt verschoben, ohne dass sich an der Gesamtzahl etwas ändert. Im Gegensatz zur saisonal verlaufenden Grippe wissen wir nicht, wie sich SARS-CoV-2 weiter verhalten wird, ob das nahende Frühjahr auf der Nordhalbkugel zu einem natürlichen Stopp der Ausbreitung führen wird oder ob das Virus sich kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt weiter ausbreiten wird, bis ein Großteil der Menschheit die Infektion durchgemacht hat und immun geworden ist. Letzteres erscheint derzeit eher wahrscheinlich.

<https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/stn-20200320-covid-19-ebmnetzwerk.pdf>

Die Stellungnahme wurde heftig kritisiert und diskutiert, gerade auch unter Virologen und Epidemiologen, die aktiv mit Politikberatung befasst waren wie z.B. Prof. Christian Drosten. Daraufhin hat das EbM-Netzwerk seine Stellungnahme überarbeitet und versucht zu entschärfen bzw. verständlicher zu machen. Die wesentlichen Aussagen bleiben aber erhalten.

Es gibt insgesamt noch sehr wenig belastbare Evidenz, weder zu COVID-19 selbst noch zur Effektivität der derzeit ergriffenen Maßnahmen, aber es ist nicht auszuschließen, dass die trotz weitgehend fehlender Evidenz ergriffenen Maßnahmen inzwischen größeren Schaden anrichten könnten als das Virus selbst. Jegliche Maßnahmen sollten entsprechend wissenschaftlich begleitet werden, um den Nutzen und Schaden bzw. das Verhältnis von Nutzen und Schaden zu dokumentieren. Es werden insbesondere randomisierte Studien dringend benötigt um die politischen Entscheidungen angemessen zu stützen.

Mit dieser ausführlichen Stellungnahme möchten wir anregen, mit kritischem Blick aus der Perspektive der evidenzbasierten Medizin den derzeitigen Umgang mit SARS-CoV-2 und der möglicherweise resultierenden Erkrankung COVID-19 zu hinterfragen, um daraus Schlussfolgerungen für die Wissenschaft und den Umgang mit dem Virus zu entwickeln.

<https://www.ebm-netzwerk.de/de/veroeffentlichungen/pdf/stn-20200903-covid19-update.pdf>

Eine grundsätzliche Kritik an der Position des EbM-Netzwerks publizierte die kritische Webseite MedWatch (Wissenschaftsjournalist Hinnerk Feldwisch-Drentrup):

Ausgerechnet bei Stellungnahmen des Deutschen Netzwerks für evidenzbasierte Medizin gibt es mehrere Aussagen, die falsch, irreführend und unbelegt sind – oder auch als Verschwörungstheorie angesehen werden können. Das Netzwerk erklärte zeitweilig sogar, derzeit seien keine einschneidenden Maßnahmen nötig, die über die übliche Hygiene hinausgehen. Fragen von MedWatch ließ es größtenteils unbeantwortet.

[/medwatch.de/2020/09/17/angesehener-fachverband-verbreitet-irrefuehrende-infos-und-fragwuerdige-empfehlungen/?cn-reloaded=1](https://medwatch.de/2020/09/17/angesehener-fachverband-verbreitet-irrefuehrende-infos-und-fragwuerdige-empfehlungen/?cn-reloaded=1)

Es steckt manches Ideologische in den Stellungnahmen des EbM-Netzwerks, auf das MedWatch zu Recht hinweist und das hier nicht weiter erörtert werden muss. Aber im Grunde beharrt das Netzwerk 'nur' auf den weltweit anerkannten Prinzipien der EBM, nämlich „Evidenz“ strikt zu verstehen als begründet durch Randomized Controlled Trials, Kohorten-Studien sowie durch abgeklärte (peer view) und durch Überprüfung erhärtete Daten in fachwissenschaftlich veröffentlichten Studien. All das lag in den Anfangsmonaten der Pandemie natürlich nicht vor,

noch heute, fast 18 Monate später, sind Studien, die den strikten Qualitätsnormen der EBM entsprechen, selten. Es hilft wenig ein Standard, der zwar für die Erprobung und Bewertung neuer Medikamente und Therapien angemessen ist, der aber offensichtlich der aktuellen Situation einer Pandemie und der möglichen und erforderlichen „nicht-pharmakologischen Interventionen“ (NPI) überhaupt nicht gerecht wird.

Beispielhaft ist dagegen das, was neben manchen anderen Prof. Drosten in dem [NDR-Podcast](#) wieder und wieder geduldig und fachkundig geleistet hat: Das was an Studien oft mit heißer Nadel gestrickt und auf PrePrint Servern veröffentlicht wurde – welcher interessierte Laie hatte bis dahin jemals etwas von solchen PrePrint Servern gehört, die nun im medizinischen Bereich massenhaft Studien durchaus auch fragwürdiger Herkunft und Qualität neben Hochwertigem und Beachtenswertem auf den publizistischen Markt warfen? – zu sortieren, das gut Gemachte herauszufinden und für ein breites interessiertes Publikum zu bewerten, Daten auch in ihrer Vorläufigkeit einzuordnen und für Argumentationen bereitzustellen, – kurz, um ‚der Politik‘ Hilfen zum Verständnis und zur Entscheidungsfindung an die Hand zu geben. Man muss das erklärterweise „evidenzbasiert“ nennen, und „Evidenz“ ist eines der am häufigsten vorkommenden Begriffe in allen Drosten-Podcasts (siehe [Suchfunktion für den Gesamttext](#)), auch wenn der hier verwendete Evidenzbegriff sehr viel umfassender ist als im Bereich herkömmlicher EBM. Dieses Aufeinandertreffen unterschiedlicher Konzepte stellt de facto so etwas wie eine Bewährungsprobe dar für das, was das Konzept EBM leisten kann und was nicht: Unabdingbar für wissenschaftlich Grundlagenforschung, praktisch folgenreich (und erfolgreich!) gegen Konstrukte sogenannter „alternativer Medizin“, aber eben keine Allzweckmethode zur Bewältigung konkreter medizinischer, insbesondere epidemiologischer Fragen im Rahmen einer sich aktuell weiterentwickelnden und keineswegs beendeten Pandemie Sars-CoV-19.

Inzwischen hat sich auch die EBM zusammen mit der kausalitätsorientierten und prediktiven Epidemiologie weiterentwickelt, aber vielleicht anders als erwartet: Sie hat das Konzept der „P4- medicine“ („predictive, preventive, personalized and participatory“) entwickelt, heute besser bekannt als *precision medicine*. Dieses Konzept mit tiefgreifenden Voraussetzungen und weitreichenden Auswirkungen wird im nächsten Beitrag dargestellt.

Anmerkung

Dieser Beitrag geht zurück auf das Seminar "Philosophie der Epidemiologie und der evidenzbasierten Medizin" von Prof. Dr. Ulrich Krohs, WWU Münster, im Sommersemester 2021. Zwei Buchtitel, die einen fundierten Einstieg und Überblick geben:

- Jeremy Howick, *The Philosophy of Evidence Based Medicine*, 2011 by Blackwell Publishing Ltd. (Centre for Evidence-Based Medicine Department of Public Health and Primary Care University of Oxford Oxford, UK)
- Alex Broadbent, *University of Johannesburg, South Africa, Philosophy of Epidemiology*, 2013 by Palgrave Macmillan

© Dr. Reinhart Gruhn, August 2021

Wissenschaftstheorie der Pandemie Teil II

Präzisionsmedizin

Schon im [ersten Teil](#) dieser wissenschaftsphilosophischen Darstellung wurde darauf verwiesen, dass moderne Epidemiologie einen doppelten Fokus hat: Erkenntnisse über *causal chains* zu gewinnen, um daraus folgend Interventionsmöglichkeiten abzuleiten und begründete Voraussagen (*prediction*) über Krankheitsverlauf und mögliche Therapien zu treffen. Bis dato war es ein viel diskutiertes Problem, mit wesentlichen Unsicherheiten im Umgang mit Infektionskrankheiten zu rechnen und dieses unsichere Wissen in das epistemische Grundgerüst einzubauen.

The world's scientific community must be in a state of constant readiness to address the threat posed by newly emerging infectious diseases. Whether the disease in question is SARS in humans or BSE in animals, scientists must be able to put into action various disease containment measures when everything from the causative pathogen to route(s) of transmission is essentially uncertain. A robust epistemic framework, which will inform decision-making, is required under such conditions of uncertainty. I will argue that this framework should have reasoning at its center and, specifically, that forms of reasoning beyond deduction and induction should be countenanced by scientists who are confronted with emerging infectious diseases.

Louise Cummings, *Emerging Infectious Diseases: Coping with Uncertainty*, 2008 by Springer

Dann trat etwas ein, was Alex Broadbent eine *“Methodological Revolution”* nennt, wozu er sich ausführlich und sehr grundsätzlich äußert: Die Einführung mathematischer Methoden in die Epidemiologie mit dem Ziel, eben diese Unsicherheit einzugrenzen oder zu beseitigen durch Berechnung der möglichen Ergebnisse, genannt *“Potential Outcomes Approach”* und kurz *“POA”*.

There is an ongoing “methodological revolution” in epidemiology, according to some commentators. The revolution is prompted by the development of a conceptual framework for thinking about causation here referred to as the Potential Outcomes Approach (POA), and the mathematical apparatus of directed acyclic graphs that accompanies it. But over and above the mathematics, a number of striking theses about causation are evident, for example: that a cause is something that makes a difference; that a cause is something that humans can intervene on; and that causal knowledge enables one to predict under hypothetical suppositions. This is especially

remarkable in a discipline that has variously identified factors such as race and sex as determinants of health, since it has the consequence that factors of this kind cannot be treated as causes either as usefully or as meaningfully as was previously supposed. In this paper I seek to explain the significance of this movement in epidemiology, to understand its commitments, and to evaluate them.

Alex Broadbent, Causation and prediction in epidemiology: A guide to the "Methodological Revolution", in: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences, 2015 by Elsevier

Broadbent geht von einem Satz von Miguel Hernán of the Harvard School of Public Health auf einer Tagung 2014 aus: "*causal questions are well-defined as long as interventions are well-specified.*" und fragt, was das genau bedeutet. Seine Argumentation ist hochinteressant und sehr überzeugend, kann aber hier nur kurz angerissen werden.

One of the plenary sessions was devoted to "causal inference", which in some circles has come to stand not for causal inference in general, but rather for the particular set of methods and principles that are endorsed by the revolutionaries. ... On the one hand, there are new exciting methods accompanied by persuasive rhetoric. But on the other hand, the rhetoric includes some messages that directly challenge longstanding epidemiological ways of thinking. ... I seek to understand the content of the revolution, and to evaluate its conceptual and methodological components.

Broadbent, a.a.O. 72f.

Er bezieht sich auf die Entwicklung mathematischer, vor allem statistischer Modelle und ihre zunehmende Bedeutung innerhalb der Epidemiologie. Dies ergibt, so Broadbent, ein neues Paradigma (*framework*) epidemiologischer Theoriebildung und Praxis.

... before 2000, nobody took the new "causal inference" stuff seriously; but after this pair of papers, they had to. There have since been other brilliant analyses that have also effectively formalized problems that were previously only informally manageable, and have substantially contributed to or altered our understanding of the data in question. ... The mathematics is by no means the whole of the methodological revolution. Hernan's claim that causal questions are well-defined as long as interventions are well-specified is not a mathematical claim. It is the conceptual framework giving rise to statements such as this that I want to unearth and then evaluate.

Broadbent a.a.O. 73

Dies gilt es festzuhalten, denn das könnte noch weit mehr auf die weiteren Entwicklungen zutreffen, die unter dem Stichwort *precision medicine* verhandelt werden. Aber schon hier, im Blick auf den Einsatz mathematischer Modelle, stellt Broadbent sehr klar fest, dass es sich bei dem Konzept des *Potential Outcome Approach (POA)* keineswegs nur um ein methodisches, mathematisches Konzept und um ein eher beiläufiges, recht praktisches *tool* handelt, sondern gewissermaßen um einen Paradigmenwechsel (Kuhn) in der wissenschaftlichen Epidemiologie als solcher.

In the broad sense ... the POA is a conceptual framework for understanding causal concepts. This framework happens to be a necessary precursor for the application of certain powerful mathematical tools, but the framework is advocated not on these grounds but on independent grounds which are most naturally described as philosophical – whether or not the advocates admit that they are being philosophical. It is the broad POA that constitutes a methodological revolution, and the broad POA that is my focus in this paper.

Broadbent a.a.O. 73

Er nennt vier Thesen bzw. Themenbereiche, die diesem Denkkonzept seiner Meinung nach zugrunde liegen: die semantische These, die metaphysische These, die pragmatische These und die epistemische These (a.a.O. 76). Man sieht, es sind eminent philosophische Fragen und Problemkreise, „rather than social, political, etc.“ (73), – die aber auch! Das wird sich umso mehr zeigen, wenn wir uns der P4- bzw. *precision medicine* zuwenden.



Rechenzentrum

Es handelt sich bei der P4-Medizin tatsächlich um eine gradlinige Fortsetzung dessen, was Broadbent als (eben nicht nur) „methodische Revolution“ analysiert und kritisiert hatte. Es geht um *big data* als die neue Schatztruhe der wissenschaftlichen Medizin, vielleicht aber auch um die Büchse der Pandora. Das Stichwort zum Eintritt in diese neue Welt der daten- und modellgetriebenen Medizin ist „Personalisierung“. Eine dänische Wissenschaftlerin und ein norwegischer Wissenschaftler befassen sich mit dem Thema *Personalizing Medicine* unter den Gesichtspunkten *in silico* und *in socio*, also den gesellschaftlichen Implikationen der Computer-Medizin. Im Abstract heißt es:

Proponents of the emerging field of P4 medicine (defined as personalized, predictive, preventive and participatory) argue that computational integration and analysis of patient-specific “big data” will revolutionize our health care systems, in particular primary care-based disease prevention. While many ambitions remain visionary, steps to personalize medicine are already taken via personalized genomics, mobile health technologies and pilot projects. An important aim of P4 medicine is to enable disease prevention among healthy persons through detection of risk factors.

Sara Green, Henrik Vogt, *Personalizing Medicine: Disease Prevention in silico and in socio in socio*, in: *Humana. Mente Journal of Philosophical Studies*, 2016, Vol. 30, 105-145

Insbesondere geht es den Autoren um die Probleme (*challenges*) der Präzisions- und Präventionsmedizin im Blick auf „*overdiagnosis and overtreatment*“ und im Blick auf das Verhältnis von Nutzen und Schaden in einer auf Risikofaktoren gestützten Präventionsstrategie. Dabei kommt für sie heraus:

Given the lack of evidence that P4 medicine can tip the balance between benefits and harms in preventive medicine, we raise concerns about the current promotion of P4 medicine as a solution to the current challenges in public health.

Green/Vogt a.a.O. 105

Auch dieser Aufsatz lohnt eine eigene Lektüre. An Hand von Beispielprojekten und Ergebnisprotokollen spüren sie den Verheißungen der P4-Medizin nach und stellen den globalen Nutzen für Gesundheitsvorsorge und bessere individuelle Behandlung infrage. Dabei kommen politische und soziale Voraussetzungen ans Licht, die das gepriesene Konzept doch unter erheblichen Ideologieverdacht stellen. Andere Autoren in weiteren wissenschaftlichen Beiträgen können diesen Eindruck bestätigen. Aber zunächst einmal – was will die P4-Medizin?

The goal of personalized medicine is as old as the profession, and can broadly be defined as the aim to account for those factors that make health and disease specific

for each individual. What is new about P4 medicine is its emphasis on doing so “in silico” via data-integration, and “in socio” via patient participation in data collection and disease prevention. P4 medicine is based on the expectation that “big data” technologies can account for an increasing number of factors that influence health and disease, and that these data can be used to stratify the population and health problems according to various characteristics. Big data here refers to patient-specific data from various sources such as genomics, “phenomics” technologies that enable monitoring and self-monitoring of phenotypic biomarkers, health records, as well as “exposomics” that provide inputs on environmental exposure. ... The hope is that in silico computational integration of these data will generate a more complete understanding of each person’s health, better risk predicting algorithms and effective preventive strategies. In socio, its implementation in the context of each socially embedded person’s life requires a change in the current structure of health care towards increasing patient participation in data collection, self-management and prevention of future diseases.

Green/Vogt, a.a.O. 106

Die „*individually targeted predictive and preventive medicine*“ enthält ein großes Versprechen: Den Einzelnen durch individuelle Therapie besser zu heilen, die Gesellschaft durch Vorbeugung vor großen Krankheiten (Krebs, Herz-Kreislauferkrankungen, Adipositas) zu schützen, Kosten zu sparen und insgesamt zu allgemeiner Gesundheit und Wohlbefinden („healthy society“) beizutragen. Dies kann und soll die Nutzung von big data ermöglichen. *Personalized und patient centred* meint also zu allererst die Bereitschaft, die eigenen Gesundheitsdaten, seien sie klinisch, ärztlich oder durch eigene Messungen erhoben (*fitness tracker*), umfassend zur Verfügung zu stellen. Erst dann ist es nämlich möglich, Risikofaktoren, genetische Dispositionen, gesundheitsrelevante Verhaltensweisen u.a. zu identifizieren und in einer zielgenauen Therapie und kontrollierten Verhaltensänderung einzugrenzen und zu minimieren. Wie so etwas aussehen kann, zeigt das ‘*Hundred Person Wellness Project*’ (HPWP), ein Pilotprojekt des Seattle Institute for Systems Biology 2014, das die Autoren ausführlich darstellen. Zunächst aber werden die kritischen Bereiche und Fragestellungen adressiert (Kapitel- bzw. Abschnittsüberschriften):

- *Challenges of Waste and Harm: P4 Medicine in Light of the History of Preventive Medicine*
- *Genomic strategies and personalized genomics*
- *Personalized genomics: Variants of unknown significance*
- *Personalized genomics: False positives and false negatives*
- *Personalized genomics: Overdiagnosis*

- *Early evidence of P4 systems medicine in practice (HPWP)*
- *Actionable gene variants: The case of vitamin D*
- *Results and utility of the HPWP*
- *Is more "big data" the solution for predictive and preventive medicine?*
- *"Participatory": Challenges and Implications of P4 Medicine in socio*
- *Will P4 risk information be "actionable" for the general public?*
- *P4 values vs. people values*

Beeindruckend und auch erschreckend ist die Zusammenfassung des Ergebnisses des HPWP:

The project diagnosed "multiple 'actionable possibilities' for each participant" (Hood et al., 2015b).

🕒 *57% were diagnosed with an actionable "cardiovascular pattern" (abnormal lipids, particle size or density), 53% with an "inflammation pattern" (elevated inflammatory markers) and 63% were diagnosed with an actionable "nutrient insufficient pattern" (defined as "decreased levels of key nutrients") (Hood, 2014). Regarding nutrition, the measurements had especially revealed vitamin D deficiency (Schmidt, 2014). Recommended actions against these "actionables" ranged from medication and supplements to dietary change, exercise, weight loss and stress management (Hood, 2014).*

🕒 *43 participants were diagnosed with prediabetes. 7 individuals were reported to have normalized and "many others had favorable improvements" in their prediabetes markers by the end of the study (Hood et al., 2015b).*

What is most striking about the above described results is that – at least as pioneered in the HPWP – the P4 medicine preventive strategy seems to define 100% of a population of previously well as in need of medical attention.

Green/Vogt a.a.O. 120

Beachte, es geht hier in diesem „Hundert Personen Wellness Projekt“ um gesunde Menschen, die sich wohlfühlen und keinerlei Beschwerden haben, die nach ausführlicher Diagnose und *big data* Modellierung allesamt behandlungsbedürftig sind. Von ‚Kostensparnis‘ kann da kaum die Rede sein, eher ist die Frage berechtigt, ob solche Diagnosen überhaupt dem ‚Patienten‘, und nicht viele mehr der Daten- und Pharmaindustrie (*big business*) nützen.

Green / Vogt fragen mit einigem Recht, ob *big data* überhaupt zur Verbesserung von *prediction and prevention* beitragen können, siehe *overdiagnosis, false positive / negative* . Welchen Maßstab soll es für das Urteil „behandlungsbedürftig“ (*actionable*) geben? Schließlich, welches Menschenbild und Gesellschaftsmodell steht hier Pate?

Labelling everyone as not well enough raises the possibility that it will be hard to feel completely healthy for people who enter such management.

As envisioned, P4 medicine is a system that expects the active participation of the whole of society far beyond the current health system, a health society with social ties based on the common quest for health in networks of wellness-seeking individuals.

Green/Vogt a.a.O. 129

Offenbar hat Alex Broadbent auch im Blick auf P4-Medizin recht: Es geht dabei nicht nur um eine Methodendiskussion von Biowissenschaftlern und Medizinerinnen, sondern um eminent soziale, politische und ethische Fragen, welche die Wissenschaftsphilosophie herausfordern. Ist eine solche datengetriebene *health care society* tatsächlich gewünscht und gewollt, und wem nützt sie? Hier stehen *P4 values vs. people values* (Zwischentitel) konträr zueinander:

P4 medicine is promoted as “holistic” in the sense that it goes beyond gene centrism and focuses on individual biomarkers at all levels, from molecules to personal characteristics, to social networks over time. Yet, to extent that it is holistic, it represents a techno-scientific holism that widens and redefines health and wellness in quantitative terms in order to reimagine human bodies as control systems “which comply with medicine’s fantasies of perfect management” (Tutton, 2014 p. 10, quoting Waldby 2000).

Green/Vogt a.a.O. 130

Es sollte darüber nicht nur eine wissenschaftsphilosophische, sondern vielmehr eine gesellschaftliche Diskussion stattfinden, – der Einstieg in die „Digitale Patientenakte“ bietet dafür bei uns durchaus den Anlass. Aber auch rein wissenschaftlich gesehen sind die bisherigen Ergebnisse der *big data P4 medicine* keineswegs so überzeugend, wie von ihren Verfechtern behauptet. Zusammenfassend stellen Green / Vogt fest:

In summary, based on the historical and current challenges of preventive medicine, we find that the burden of proof for the benefits of P4 medicine should weigh

heavily on those who make the promises. So far, such evidence is very limited compared to the indications that P4 medicine will increase the problems with traditional preventive medicine. Having examined early results from the HPWP, we may still conclude as Khoury et al. (2012, p. 642) that the “lack of information on the clinical utility for most proposed P4 applications produces an evidence dilemma and a conundrum for implementation into practice”. The high risk of unintentional harm and wasted resources raises an important question about the price we are willing to pay to explore the path of P4 medicine. In our view, until stronger evidence exists for health benefits and wider social implications, there are reasons to be highly skeptical of the promises of P4 medicine to offer society an economic boon and enable individuals to prevent future diseases.

Green/Vogt a.a.O. 132

Der Aufsatz von Green / Vogt hat hier deswegen breiteren Raum eingenommen, weil die Autoren beispielhaft, nämlich sehr genau, ausführlich und detailliert belegt Sinn und Risiken der P4 – Medizin darlegen und Fragen stellen, die auch bei der Diskussion der *precision medicine* wiederkehren.

Precision Medicine (PM) setzt auf die Nutzung von *big data*, insbesondere genetischer Daten (DNA Sequenzierungen), Genmarker und die Ergebnisse der sogenannten „-omics“: *genomics*, *proteomics*, *lipidomics* usw. Die Erwartungen sind groß hinsichtlich der möglichen Interventionen auf der Basis einer funktionalen bzw. mechanistischen Genetik. Vorausgesetzt wird dabei, dass die genetischen ‚Verhältnisse‘ immer klar erkennbar und eindeutig zuzuordnen sind. Schon die Epigenetik lässt allerdings kaum mehr zu, Gene als einfache ‚Schalter‘ zu verstehen; Genexpressionen sind abhängig von und verändern sich aufgrund vielfältiger endogener und exogener Zusammenhänge / Kausalketten. Diese zu identifizieren und im Einzelfall fruchtbar zu machen, ist eine im Einzelfall kaum zu bewältigende Aufgabe. Hier müssen mathematische Modelle zur Hilfe genommen werden, um auf dem Hintergrund der generellen Aussagen und Erwartungen (Populationsebene) Einzelfallabschätzungen vornehmen zu können (vgl. oben *Potential Outcomes Approach*). Darum warnen kundige Vertreter der PM vor allzu viel Optimismus und erklären die PM zu einem hilfreichen **ergänzenden** Konzept insbesondere auf der klinischen Ebene.

We also set “Big data” analytics in context: recent advances may appear to promise a revolution, sweeping away conventional approaches to medical science. However, their real promise lies in their synergy with, not replacement of, classical hypothesis-driven methods. The generation of novel, data-driven hypotheses based on interpretable models will always require stringent validation and experimental testing. Thus, hypothesis-generating research founded on large datasets adds to,

rather than replaces, traditional hypothesis driven science. Each can benefit from the other and it is through using both that we can improve clinical practice.

Tim Hulsen et al., From Big Data to Precision Medicine, *Frontiers in Medicine* 6:34, 2019

Hier klingt schon eine weitere methodische Wende an von einer *hypothesis-driven* zu einer *data-driven experimentation*. Die Auswertung von großen Datenmengen auf Zusammenhänge, Korrelationen, Muster und Spezifika hin kann selber eine datengestützte Hypothesenbildung ermöglichen – in Ergänzung oder Überwindung erfahrungsbasierter Theoriebildung. Dann taucht aber ein weiteres Problem auf:

However, lost under a deluge of data, the goal of understanding may often seem just as distant as when we only had more limited numbers of measurements to contend with. If our goal is to understand the complexity of disease, we must be able to make sense of the complex volumes of data that can now be rapidly generated. Indeed, there are few systems more complex than those encountered in the field of biomedicine.

Precision medicine can be succinctly defined as an approach to provide the right treatments to the right patients at the right time.

Hulsen a.a.O. 2

Genau dadurch ist aber das Problem benannt: Die richtigen Daten aus der zutreffenden Aggregation in die richtigen Zusammenhänge / Modelle zu stellen, um daraus für den Einzelfall Prognosen und Interventionen abzuleiten. Hier wird es besonders haarig. Es geht, so führen Hulsen et al. aus, einerseits um die Kompatibilität der Datenformate und -systeme, die Standardisierung und Zusammenführung der medizinischen Daten in *medical data warehouses*, um den berechtigten Zugriff von Forschung und Kliniken auf diese Datenmengen, – und andererseits um den Schutz der Daten und die Klärung der *data ownership*, wem also rechtlich die Daten gehören. Ein Vorschlag dazu sind die *FAIR principles for data management and stewardship* (siehe Hulsen a.a.O. Tabelle S. 5).

Schließlich bleibt die Aufgabe der Validierung der Daten, – angesichts der rasant steigenden Datenmengen keine triviale Aufgabe. Das wissenschaftliche Prinzip der orts- und zeitunabhängigen Wiederholbarkeit (*replication*) von Experimenten ist angesichts Anonymisierung und Stratifikation zugrundeliegender Einzeldaten kaum mehr möglich. Wie kann dann eine Validierung der Daten, die in mathematischer Modelle einfließen, gewährleistet werden? Auch hierfür gibt es Vorschläge und Modelle, die allererst erprobt werden müssen. Der Optimismus der Vertreter von PM beruht aber auf den neuen Möglichkeiten des *machine learning* bzw. der Anwendung von *artificial intelligence* – und der Bildung von Netzwerken der Akteure:

Forming collaborative networks—sharing samples, data, and methods—is now more important than ever and increasingly requires building bridges to less traditional collaborating specialties such as engineering, computer science and to industry. Such increased interaction is unavoidable if we are to ensure that mechanistic inferences drawn from Big data are robust and reproducible. Infrastructure capacity will require constant updating, while regulation and stewardship must reassure the patients from whom it is sourced that their information is handled responsibly.

Hulsen, a.a.O. 12

Letzteres ist ein Problem, das andere weniger optimistisch beurteilen: Wie nämlich big data und Patienten- und Diskriminierungsschutz gewährleistet werden können. Diesem Thema widmet sich eine weitere Forschergruppe in einem Aufsatz:

As opposed to a ‘one size fits all’ approach, precision medicine uses relevant biological (including genetic), medical, behavioural and environmental information about a person to further personalize their healthcare. This could mean better prediction of someone’s disease risk and more effective diagnosis and treatment if they have a condition. Big data allows for far more precision and tailoring than was ever before possible by linking together diverse datasets to reveal hitherto-unknown correlations and causal pathways. But it also raises ethical issues relating to the balancing of interests, viability of anonymization, familial and group implications, as well as genetic discrimination. This article analyses these issues in light of the values of public benefit, justice, harm minimization, transparency, engagement and reflexivity and applies the deliberative balancing approach found in the Ethical Framework for Big Data in Health and Research.

G.Owen Schaefer et al., Precision Medicine and Big Data. The Application of an Ethics Framework for Big Data in Health and Research, *Asian Bioethics Review* (2019) 11:275–288

Schaefer et al. gehen davon aus, dass es unterschiedliche Interessen hinsichtlich der PM gibt, die nicht ausgeblendet werden dürfen: Forschung, Industrie Kliniken, Ärzte, Krankenversicherungen, Politik, Öffentlichkeit haben durchaus unterschiedliche, möglicherweise gegensätzliche Erwartungen an die moderne Medizin, insbesondere PM. Probleme besonderer Art sind die Gegebenheit genetischer Diskriminierung (Gen- Marker für ‚Rasse‘, Geschlecht, soziale Prädisposition usw.) und das finanzielle Interesse, das sich auf die Wohlhabenden richtet; 90% der pharmazeutischen Forschung richtet sich an 10% der Weltbevölkerung aus. Schließlich könnte ein Druck durch die Krankenversicherungen aufgebaut werden, sich einer Gesundheitsüberwachung und Präventionsmaßnahmen zu unterziehen, wenn genetische Dispositionen für bestimm-

te Krankheiten vorliegen. Hier können unterschiedliche Prämien das Solidarprinzip unterlaufen. Auch der Datenschutz, das heißt der Schutz der Privatsphäre und der geteilten Daten des Patienten ist gesondert zu bedenken, gerade wenn die Verlockung zur unbegrenzten Nutzung zum Beispiel der Klinikdaten für die Forschung groß sein mag. Dabei ist Transparenz und Reflexivität einzufordern, also Offenheit und Bedachtsamkeit hinsichtlich einer Folgenabschätzung des (individuellen) Schadens und (allgemeinen) Nutzens. In einer interessanten Überlegung stellen sich die Autoren die Frage, welche Modelle und Lösungen es geben könnte für eine Klinik, die darüber entscheiden möchte, ihre Daten der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung zu stellen. Die Autoren fassen zusammen:

The realization of the promise of precision medicine requires the collation and analysis of substantial amounts of big data. Part of that process should involve critical reflection not just on what innovations can be generated but also how the benefits will be distributed fairly among the population. The same applies to the potential harms from the data use; anonymization is becoming more limited as a tool for mitigation, and in any case, there are potential ramifications for groups if results are poorly framed and reinforce objectionable stereotypes. The large role of genetics in precision medicine is also relevant, as data may reveal information about family members who are not technically part of a given dataset, and the spectre of genetic discrimination looms — especially in jurisdictions that currently lack, or have incomplete, anti-discrimination frameworks. Attending to shared values of the sort highlighted here can help stakeholders grapple with these issues and contribute towards earning public trust in the enterprise of precision medicine.

Schaefer et al., a,a,O. 286

Wie sich gezeigt hat, befindet sich auch die Medizin im digitalen Umbruch. Sowohl die Evidenzbasierte Medizin als auch die Präzisionsmedizin versprechen durch die Nutzung von *big data* und mathematischen Modellierungen einen positiven Schub für die Heilungsaussichten des einzelnen Patienten ebenso wie für die allgemeine Gesundheitsvorsorge in einer Gesellschaft. Dass hier nicht ohne Interessen agiert wird, ist eigentlich selbstverständlich, wird aber oft ignoriert. Während der Pandemie sind einige Konfliktlinien zwischen medizinischer Wissenschaft, Politik und Gesellschaft zu Tage getreten. Das ist wenig verwunderlich, wenn es um so weitreichende Entscheidungen geht, die die Aufrechterhaltung der (intensiv-) medizinischen Versorgung, das Recht auf Bildung und die wirtschafts- und sozialpolitische Verantwortung betreffen. Dabei hat der Streit um wissenschaftliche Evidenz ebenso eine Rolle gespielt wie die Frage nach Notwendigkeit und Nutzen der Digitalisierung.

Big data stand insofern im Hintergrund, als die Vielzahl der Studien zur Forschung über SARS-COV-2 ebenso wie die Entwicklung von Vakzinen und die Abschätzung der Wirkung nicht-pharmazeutischer Interventionen ohne datengestützte Modellierungen und Prozesssteuerung

gar nicht mehr denkbar sind. Diskussionen darüber, welche Gesellschaft gesundheitspolitisch gewollt ist, ob eine *health care society* eher als Segen oder als Fluch erscheinen, sind nach der Pandemie zu führen. Das geht dann weit über die technischen Fragen hinaus, wieweit Gesundheitsämter digitalisiert sind. Aber auch dies spielt natürlich eine Rolle im Hinblick auf Vertrauen und Kontrolle beim Datenteilen und Datenschutz. Wissenschaftsphilosophie und insbesondere Wissenschaftsethik können hier im Rahmen der politischen Verantwortung der Wissenschaft Leitfragen entwickeln und als Impulsgeber und Katalysatoren wirken.

Anmerkung

Auch [dieser zweite Teil](#) geht wie [der erste Teil](#) zurück auf das Seminar „Philosophie der Epidemiologie und der evidenzbasierten Medizin“ von Prof. Dr. Ulrich Krohs, WWU Münster, im Sommersemester 2021.

(veröffentlicht im Blog <https://phomi.de>)