

## Kapitel 12

# Personalisierte Medizin und Public Health

Nichtübertragbare Krankheiten entstehen durch ein oft lebenslanges, komplexes Zusammenspiel von Zufall sowie exogenen und endogenen Faktoren. Für die epidemiologische Erforschung ihrer Ursachen und daraus ableitbarer Ansätze für die primäre Prävention, die Risikovorhersage und die Früherkennung sind zwei Aspekte zentral: Longitudinale Daten, die mit prospektiv erhobenen Bioproben verknüpft sind, sowie grosse Stichproben. Entsprechend gibt es weltweit immer mehr Langzeitstudien mit teilweise weit über 100 000 Teilnehmern.

### 12.1. Genomweite Assoziationsstudien am Beispiel des nicht familiären Brustkrebses

Internationale Konsortien haben im Rahmen genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) (siehe Kap. 7.5.4.) den genetischen Hintergrund nicht familiärer Mammakarzinome untersucht. Die Fall-Kontroll-Studien waren meist eingebettet in Langzeitstudien. Dabei wurde die Häufigkeit von weit über 1 Mio. Genvarianten zwischen Frauen mit und ohne Brustkrebs verglichen. Die Analysen von über 100'000 Frauen mit und ohne Mammakarzinom haben bisher über 70 Risiko-Genvarianten identifiziert. Jede einzelne Variante erhöht das Krankheitsrisiko nur gering, das heisst, deren Penetranz ist niedrig. Die assoziierten Polymorphismen sind in den seltensten Fällen direkt kausal, sondern ein Indikator dafür, dass in der Nähe auf demselben Chromosom eine Variante mit biologischem Effekt liegt. Das zugrunde liegende Prinzip, genannt «Linkage Disequilibrium» (LD; siehe Kap. 7.2.), macht es möglich, anhand von rund 300 000 sogenannten Stellvertreter-Mutationen den Einfluss der häufigen Genvarianten auf die Gesundheit zu untersuchen.

Der direkte klinische Nutzen der identifizierten häufigen (>5 % Prävalenz) Brustkrebs-Genvarianten mit niedriger Penetranz bleibt noch eingeschränkt. Aber zusammengefasst in einem Risikoscore könnte die Kenntnis des genetischen Hintergrundes einer Frau möglicherweise künftig die Mammographieberatung personalisieren, z.B. im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Screeninguntersuchung und auf das optimale Alter bei der Basismammographie. Vor allem aber liefern GWAS-Resultate und die Funktion der identifizierten Krankheitsgene wichtige Hinweise auf neuartige biologische Prozesse in der Krankheitsentstehung. Auch Gen-Umwelt-Interaktionsanalysen können

das Verständnis der Krankheitsmechanismen verbessern (z.B. Interaktionen zwischen Nachtarbeit und Polymorphismen in zirkadianen Clock-Genen; Interaktionen zwischen polygenem Brustkrebscore und Alkoholkonsum). Und schliesslich dienen genetische Varianten im Rahmen der Mendelschen Randomisierung (MR; einer «von der Natur bereitgestellten» kontrollierten randomisierten Studie) direkt dem kausalen Verständnis von Risikofaktoren. Genetische Varianten, wie z. B. solche mit einem Effekt auf den Body-Mass-Index (BMI), werden während der Meiose randomisiert auf die Keimzellen und nach erfolgter Befruchtung an die Nachkommen vererbt. Im Gegensatz zum Zusammenhang von Brustkrebs mit dem gemessenen BMI wird der Zusammenhang mit dem genetisch determinierten BMI nicht von Störvariablen verfälscht, sofern bestimmte Bedingungen erfüllt sind. So konnte mit MR-Ansätzen nachgewiesen werden, dass Übergewicht unabhängig vom Menopausalstatus vor einer Brustkrebsentstehung schützt, aber zugleich das Überleben nach Brustkrebs verkürzt.

## 12.2. Langzeitstudien und die Exposomforschung zu modifizierbaren Gesundheitsrisiken

Aus Sicht der globalen Gesundheit sind die primäre Prävention und die Früherkennung von Krankheiten von grosser Bedeutung. Dies setzt ein gutes, wenn möglich kausales Verständnis modifizierbarer Risiken im Bereich Lebensstil sowie physischer und sozialer Umwelt voraus.

In sehr seltenen Fällen können auch häufige Genvarianten einen grossen Teil der Unterschiede in der Gesundheitsverteilung erklären. Zum Beispiel erhöhen zwei bei schwarzen US-Amerikanern relativ häufige Genvarianten in ApoL1 das Risiko für eine Nierenkrankheit im Endstadium um das 7- bis 10fache. Im Allgemeinen jedoch ist bislang die polygene individualisierte Risikovorhersage für altersbedingte und chronische Krankheiten nicht besser als bestehende nichtgenetische Algorithmen, wie sie seit Jahren auch für Brustkrebs angewendet werden.

Die Erforschung modifizierbarer Risiken stellt die Epidemiologie vor grössere Herausforderungen als die Suche nach Krankheitsgenen, denn sie muss nach einer Vielzahl kleiner, miteinander interagierender Risiken suchen und ist mit vielen Störfaktoren konfrontiert. Die Kausalität der Langzeitwirkungen von Umweltschadstoffen lässt sich weder mittels randomisierter Interventionsstudien noch mittels Mendelscher Randomisierung untersuchen. Der Goldstandard bleiben deshalb grosse Langzeitkohorten mit prospektiv erhobenen biologischen Proben. Im Verlauf vieler Jahre und vor Auftreten von Krankheiten werden Stu-

dienteilnehmer wiederholt zu verschiedensten endogenen und exogenen Risiken befragt und vermessen. Jahre später werden diese Risiken auf ihre Assoziation mit neu auftretenden Krankheiten getestet, welche die Studienteilnehmer mit dem Älterwerden entwickeln. Dieses Studiendesign bildet die sich laufend ändernden Lebensstil- und Umweltfaktoren in ihrer ganzen Komplexität ab. Der lange Beobachtungszeitraum trägt zumindest teilweise der Tatsache Rechnung, dass chronische Krankheiten und damit verbundene Veränderungen von Molekülen, Zellen und Organen vor vielen Jahren, oft bereits in utero, ihren Anfang genommen haben. Um auf die Ursachen des Mammakarzinoms zurückzukommen: Die grosse Gesundheitskohorte von Pflegefachfrauen in den USA (Nurses' Health Study, siehe <http://www.nurseshealthstudy.org>), die ursprünglich über 120 000 Frauen (und später auch deren Nachkommen) über einen Zeitraum von mehr als 40 Jahren wiederholt untersuchte, erlaubte die Formulierung wichtiger Gesundheitsempfehlungen zur Senkung des Brustkrebsrisikos.

Die kausale Inferenz, d. h. das Schliessen auf ursächliche Zusammenhänge, bleibt eine grosse Herausforderung der beobachtenden Epidemiologie, aber die neuen Technologien tragen zu ihrer Verbesserung bei. Das exogene Exposom, d. h. die Vielzahl verschiedener Einflüsse, denen der Körper ausgesetzt ist, lässt sich heute mittels Sensoren, geographischen Informationssystemen und Apps präzise vermessen und abschätzen. So können heute Luft- oder Lärmmessgeräte getragen, die körperliche Aktivität mittels Beschleunigungsmessern erfasst, das Schlafmuster über Polysomnographie vermessen und die tägliche Nahrung fotografiert werden. Gesundheitssymptome, Infekte oder Stürze können regelmässig in Apps eingetragen und automatisch an ein Forschungszentrum übermittelt werden. Das endogene Exposom, bestehend aus Millionen körpereigener Moleküle oder aus in den Körper aufgenommen Stoffen, lässt sich in biologischen Proben wie Blut, Urin, Stuhl oder Ausatemungsluft präzise messen (spezifische Biomarker oder unspezifische Biomarker wie z. B. Metabolom; Stuhlmikrobiom; DNA-Methylom; Transkriptom; Proteom; Lipidom). Molekulare oder bildgebende Verfahren erlauben eine frühere Diagnose und eine präzisere Klassifizierung des Phänotyps.

### 12.3. Citizenkohorten und Personalisierte Medizin

Die Personalisierte Medizin wird in den kommenden Jahren neuartige, aus Molekülen oder Bildern bestehende Biomarker entdecken, die für die Vorhersage des Erkrankungsrisikos oder für die Früherkennung vielversprechend sind. Der klinische und Public-Health-Nutzen dieser Biomarker muss und kann nur

dann unverfälscht untersucht werden, wenn biologisches Material lange vor der Krankheitsentstehung prospektiv erhoben wurde. Diese Notwendigkeit besteht bei genetischen Biomarkern nicht, da sie grundsätzlich nicht von der Krankheit verändert werden und sich das Problem der «Reverse Causation» nicht stellt.

Um auch mit einem Beispiel zum Mammakarzinom abzuschliessen: Ein neuer Algorithmus für die Vorhersage des Brustkrebsrisikos anhand der mammographischen Dichte muss zuerst mithilfe einer grossen Kohorte auf Sensitivität und Spezifität getestet werden, bevor er in die klinische Praxis aufgenommen wird. Die «Precision Medicine Initiative» in den USA hat die zentrale Bedeutung einer Referenzbevölkerung erkannt und deshalb den Aufbau der «All of Us»-Kohorte von 1 Million Bürgern zum zentralen und weitaus teuersten Forschungspfeiler erklärt (<https://allofus.nih.gov/>).

## Kapitel 13

# Genetische Beratung

Der Begriff genetische Beratung (im englischen Sprachgebrauch «genetic counseling») bezeichnet im deutschsprachigen Raum die medizinische Konsultation in einer Genetiksprechstunde. Ziel der genetischen Beratung ist es, genetische und dadurch auch potenziell erbliche Erkrankungen oder Erkrankungsrisiken zu erfassen und der betroffenen Person die sich daraus ergebenden Fragen und Konsequenzen (inkl. der genetischen bzw. genomischen Testangebote und deren Resultate) in einer laienverständlichen Sprache kompetent zu vermitteln. Mit der rasanten technologischen Entwicklung im medizinisch-genomischen Bereich sind die genetischen Beratungen komplexer und zeitintensiver geworden. Die Einordnung von Pathogenität und von unklaren Befunden sowie die Identifizierung von sogenannten Zufallsbefunden stellen eine besondere Herausforderung dar. Das übergeordnete Ziel jeglicher genetischen Beratung ist die nicht-direktive Kommunikation, d. h., die genetische Information so zu übermitteln, dass sich die betroffene Person unabhängig vom Bildungsstand oder möglichen Sprachproblemen und entsprechend ihren eigenen weltanschaulichen, religiösen und ethischen Überzeugungen frei für oder gegen einen genetischen Test entscheiden kann. Die obligatorische und konsequente Berücksichtigung eines gesamtfamiliären Ansatzes über die einzelne Patientin hinaus ist ein weiteres Merkmal, das die genetische Beratung von anderen medizinischen Konsultationen unterscheidet.



Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften  
Académie Suisse des Sciences Médicales  
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche  
Swiss Academy of Medical Sciences

### Herausgeberin

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften  
Haus der Akademien, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern  
mail@samw.ch, www.samw.ch

### Gestaltung

Howald Fosco Biberstein, Basel

### Übersetzung

Apostroph, Bern

### Umschlagbild

adobestock – joyt; istock – teekid

Deutsche und französische Version (pdf) auf [samw.ch/grundlagen-personalisierte-medizin](http://samw.ch/grundlagen-personalisierte-medizin)



Copyright: ©2019 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften  
Dies ist eine Open-Access-Publikation, lizenziert unter «Creative Commons Attribution» (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Der Inhalt dieser Publikation darf uneingeschränkt und in allen Formen genutzt, geteilt und wiedergegeben werden, solange der Urheber und die Quelle angemessen angegeben werden.

### Zitiervorschlag:

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2019)  
Personalisierte Medizin. Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten.  
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (online): 2297-1807

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3265194>



### SDGs: Die internationalen Nachhaltigkeitsziele der UNO

Mit dieser Publikation leistet die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften einen Beitrag zu SDG 3:  
«Ein gesundes Leben für alle Menschen jeden Alters gewährleisten und ihr Wohlergehen fördern»

[sustainabledevelopment.un.org](http://sustainabledevelopment.un.org)  
[www.eda.admin.ch/agenda2030](http://www.eda.admin.ch/agenda2030) → agenda 2030 →  
→ 17 Ziele für nachhaltige Entwicklung