

tender Zerstörung von Bauchspeicheldrüse und Lunge führt. Es konnte nun gezeigt werden, dass ein Teil der genetischen Mutationen lediglich die Regulierung des Ionenkanals stört, was je nach Mutation durch den Einsatz eines neu entwickelten Medikaments (Ivacaftor) mehr oder weniger verbessert werden kann. Ein Gentest zur genauen Bestimmung der krankheitsverursachenden Mutation ist deshalb, neben der gut definierten klinischen Indikationsstellung und einem spezifischen Monitoring des Krankheitsverlaufs, Voraussetzung für die Bestimmung der Wirksamkeit der gezielten Therapie.

Kapitel 2

Möglichkeiten und Grenzen der Personalisierten Medizin

Bereits 1999 hat Francis Collins, der damalige Direktor der US-amerikanischen National Institutes of Health, die zahlreichen Möglichkeiten und damit verbundene Hoffnungen einer Personalisierten Medizin beschrieben. Sie basierten auf der Überlegung, dass genetische Ursachen von Krankheiten identifiziert werden können und dieses Wissen zur verbesserten Diagnostik, Prävention und Therapie zahlreicher Krankheiten führen würde. In der Zwischenzeit ist aber offensichtlich geworden, dass die Personalisierte Medizin in all diesen Bereichen auch an Grenzen stösst.

2.1. Diagnostik

Eine präsymptomatische Diagnostik und Vorhersage (Prädiktion) einer Krankheit kann zur besseren Einschätzung des individuellen Risikos und damit unter Umständen zu besser informierten Entscheidungen führen. Bei der Einschätzung des individuellen Krankheitsrisikos helfen statistische Prädiktionsmodelle. Je stärker ein bestimmter Faktor mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit zusammenhängt, desto wertvoller ist er für ein zuverlässiges Modell.

Bei monogenen Krankheiten besteht ein extrem starker Zusammenhang, da hier eine einzelne genetische Variante der verursachende Faktor ist. Ein Beispiel ist die autosomal-dominant vererbte familiäre Hypercholesterinämie, bei der das Auftreten der Krankheit sehr sicher vorhergesagt werden kann.

Bei den häufigsten Krankheiten, z.B. Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzerkrankung oder Depression, basieren die genetischen Einflüsse hingegen meist auf mehreren (= oligogenen) oder vielen (= polygenen) genetischen Varianten. Hier sind die Zusammenhänge weniger stark. Aufgrund der komplexen Zusammenhänge von teilweise Hunderten oder gar Tausenden genetischen Faktoren und ihren Interaktionen mit nichtgenetischen Faktoren ist die Konstruktion genauer Prädiktionsmodelle derzeit oft schwierig. Insgesamt scheint der genetische Einfluss auf viele dieser Krankheiten viel geringer zu sein als initial angenommen. Es werden zunehmend epigenetische sowie äussere (d.h. Lifestyle-) Einflüsse erkannt, das heisst, dass in diesem Kontext möglicherweise andere Omics-Technologien angezeigt sind (siehe Kap.8). Während genom-basierte Personalisierte Medizin bei monogenen Krankheiten heute implementiert ist (z.B. bei Cystischer Fibrose), ist dies bei oligogenen und polygenen Erkrankungen noch lange nicht der Fall.

Wie bei jedem sinnvollen diagnostischen Verfahren sind auch bei prädiktiven Untersuchungen die Handlungsrelevanz und die Umsetzung des Informationsgewinns zentral. Sowohl bei der Indikationsstellung als auch bei der Interpretation der Ergebnisse kommen der Risikokommunikation durch eine qualifizierte Fachperson und dem Shared Decision Making eine grosse Bedeutung zu. Zudem erfordert die Verwendung genetischer Informationen oftmals entsprechende Expertise im Bereich medizinischer Genetik, was mitunter eine Herausforderung darstellt. Bessere Prädiktionsmodelle können die gemeinsame Entscheidungsfindung verbessern, dies unter bestmöglicher Berücksichtigung der individuellen Werte und Vorstellungen des Patienten.

2.2. Prävention

Häufig wird angenommen, dass Menschen in Kenntnis ihres individuellen Risikos eher zu Änderungen ihres Verhaltens und Lebensstils bereit sind. Dass sich diese Hoffnung tatsächlich erfüllt, ist jedoch nicht klar belegt. Eine aktuelle systematische Übersicht randomisierter klinischer Studien zeigte, dass genetische Testung und entsprechende Beratung in der Regel keinen oder nur einen geringen Effekt auf risikoreduzierendes Verhalten haben, z. B. im Bereich Rauchverzicht, Sonnenschutzmassnahmen oder Alkoholkonsum. Allerdings überwiegen hier in der Regel die Vorteile einer Verhaltensänderung auch unabhängig vom individuellen Risiko, das heisst, die Kenntnis des eigenen Risikoprofils verstärkt bestenfalls die Motivation, aber hilft nicht, sich zwischen wirklichen Handlungsalternativen zu entscheiden.

Anders gelagert sind möglicherweise Situationen, wo Vor- und Nachteile der Entscheidungsalternativen ausgewogener sind und wo das jeweils individuelle Risiko ausschlaggebender sein könnte, z.B. bei Antikoagulation und Vorhofflimmern. Im Bereich kardiovaskulärer Krankheiten könnten mit Genomdaten unterstützte prädiktive Modelle nicht nur entscheidungsorientierter, sondern möglicherweise auch erfolgversprechender sein. Allerdings besteht noch grosse Unsicherheit über die jeweilige Verlässlichkeit und Relevanz im Versorgungsalltag, sodass der Einsatz solcher Modelle derzeit nicht empfohlen wird. Auch wird die Vorhersagekraft prädiktiver Modelle nicht unbedingt verbessert, wenn genetische Informationen konventionelle Risikomodelle ergänzen.

Diabetes mellitus Typ 2 ist ein Beispiel für eine häufige polygene Krankheit mit einer grossen genetischen Komponente und einer wesentlichen Rolle von Verhaltensinterventionen in Prävention und Therapie. Obwohl genetische Untersuchungen das individuelle Diabetes-Risiko gut vorhersagen konnten, waren auch hier personalisierte, präventive Interventionen in klinischen Studien nicht erfolgreich. Hier mögen genetische Informationen wichtige Erkenntnisse für die medizinische Forschung und zum Verständnis der Erkrankungen liefern. Sie helfen jedoch derzeit nicht, Patientinnen besser zu behandeln, solange effiziente Anleitungen zur Verhaltensänderung fehlen.

Während der Informationsgewinn manchen Personen eine verbesserte Lebensqualität oder eine leichtere Familien- oder Karriereplanung ermöglichen könnte, ist nicht immer klar, inwieweit die Information schadet. Es ist denkbar, dass es zu einer massiven Belastung der Person selbst oder von Angehörigen kommt. Auch ist vorstellbar, dass das Wissen um ein vermeintlich niedriges genetisches Risiko negativen Einfluss hat auf das Risikoverhalten insgesamt. Zu unerwünschten Verhaltensänderungen infolge genetischer Untersuchungen liegt gleichermaßen wenig belastbare Evidenz vor wie für erwünschte Verhaltensänderungen, und die Evidenz zu möglichem Schaden wird kontrovers diskutiert.

Insgesamt unterstreicht all dies die Notwendigkeit einer sorgfältigen Nutzen-Schaden-Abwägung prädiktiver personalisierter Strategien unter enger Einbindung der Betroffenen. Zudem besteht ein dringender Bedarf, die Umsetzung der Personalisierten Medizin in die Praxis intensiver zu erforschen.

2.3. Therapie

Individuelle Krankheitsfaktoren, z.B. Ejektionsfraktion bei Herzinsuffizienz oder Resistenzprofile von Krankheitserregern, werden in der Medizin seit langem berücksichtigt. Insofern ist dieses Konzept der Personalisierten Medizin nicht neu. Neu sind jedoch die therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten und die zahlreichen neuartigen medikamentösen Therapien, die genetische Faktoren gezielt berücksichtigen.

Insbesondere in der Onkologie wird versucht, entsprechend dem genetischen Profil der Tumore eine gezielte Therapie einzusetzen (siehe Kap. 10). Insgesamt betrifft dies allerdings derzeit erst einen geringen Anteil aller onkologischen Patientinnen; dieser wächst jedoch stetig, wobei sich auch die Grenzen dieser vielversprechenden – und in manchen Fällen äusserst erfolgreichen – Strategie zeigen. Es wird zunehmend klar, dass verschiedene Regionen eines Tumors unterschiedliche Genvarianten aufweisen können, was mitunter schnell zur Resistenzentwicklung des Tumors und Therapieversagen führen kann.

Ausserhalb der Onkologie gibt es hingegen recht wenige Ansätze einer derart personalisierten Therapie, zumindest jenseits der klassischen klinischen Individualisierung. Ein Beispiel ist der Test auf Vorhandensein des HLA-B*1502-Allels bei HIV-Patienten, bei denen eine Abacavir-Behandlung vorgesehen ist. Zwar enthalten derzeit Packungsbeilagen von mehr als 200 durch die FDA zugelassenen Medikamenten Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der medikamentösen Therapie und genetischen Faktoren, aber auch hier sind dies bislang nur wenige ausserhalb der Onkologie (z. B. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, G6PD und IFNL3) (siehe Kap. 9). Der Einfluss solcher Faktoren auf die klinische Medizin bleibt abzuwarten.

2.4. Ausblick

Die vielleicht grösste Herausforderung der Personalisierten Medizin ist derzeit eine nüchterne Erforschung ihrer Möglichkeiten und Grenzen sowie der klinischen Umsetzung. Gesucht werden Antworten auf die Frage, wie aus den riesigen Datenbergen tatsächlicher Patientennutzen entsteht. Es bleibt die Erkenntnis, dass trotz aller Verheissungen, Erfolgsbeispiele, plausiblen Überlegungen und pathophysiologischen Mechanismen der Einsatz personalisierter Präventions- und Behandlungsstrategien in klinischen Studien weiterhin rigoros untersucht und ständig weiterentwickelt werden muss.

So kann es gelingen, das wahre Potenzial, die Limitationen und neuen Herausforderungen zu erkennen, medizinischen Fortschritt zielstrebig zu verfolgen und gezielt diejenigen Strategien weiterzuentwickeln, die am relevantesten für gesunde und kranke Menschen sind.

Kapitel 3

Konzepte der Prävention

An die Prävention knüpft die Personalisierte Medizin grosse Hoffnungen. Angelina Jolie ist der wohl bekannteste Fall von Primär- bzw. indizierter Prävention aufgrund einer genetischen Analyse: Sie liess sich Brüste und Eierstöcke entfernen, da sie ein stark erhöhtes Risiko für Krebs an diesen beiden Organen trägt. Ihre Mutter und weitere weibliche Verwandte waren relativ jung an diesen Krebsarten verstorben.

Beispiel: Wie Angelina Jolie weist etwa eine von 200 Personen Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2 auf. Diese Gene sind an der Tumorsuppression (d. h. Reparatur von Zellschäden) beteiligt und werden daher oft als «Brustkrebsgene» bezeichnet. Derzeit sieht sich die Wissenschaft damit konfrontiert, dass auch als neutral oder harmlos einzustufende Veränderungen in den Genen zu finden sind und diese nicht immer klar als solche zu erkennen sind. Die Wahrscheinlichkeit, bei einer pathogenen genetischen Veränderung im BRCA1- oder BRCA2-Gen an einem Mammakarzinom (Brustkrebs) oder an einem Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) zu erkranken, liegt bei bis zu 85 % bzw. bei bis zu 53 % und damit um ein Vielfaches höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Die Prävention ist ein wichtiges Element in der Gesundheitsversorgung einer Bevölkerung. Prävention wird entweder nach dem zeitlichen Verlauf von Krankheiten in Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention oder nach der Zielgruppe in universelle, selektive und indizierte Prävention eingeteilt.

Die Anwendung der Personalisierten Medizin in der Prävention eröffnet neue Möglichkeiten, stellt uns aber auch vor neue ethische Dilemmata und ungeklärte Rechtsfragen. Die möglichen finanziellen Auswirkungen, d. h. Kosteneinsparung oder -anstieg, können nur für jede präventive Massnahme und Zielgruppe isoliert abgeschätzt werden (siehe Kap. 6).



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-medicin



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
www.eda.admin.ch/agenda2030 → agenda 2030 →
→ 17 Ziele für nachhaltige Entwicklung