

## Kapitel 1

# Definitionen und Konzepte der Personalisierten Medizin

Wenn ein Mensch erkrankt, äussert sich das in bestimmten Symptomen, z. B. Fieber, Rötung oder Schmerzen; diese Symptome sind bei den meisten Menschen ähnlich. Gleichzeitig weist ein erkrankter Mensch aber auch ein durch klinische und molekulare Profile (z. B. Laborwerte, Gensequenz) festgelegtes individuelles Krankheitsbild auf. Die Personalisierte Medizin geht davon aus, dass medizinische Massnahmen effektiver sind, wenn sie nicht rein symptomorientiert angewendet werden, sondern auf das individuelle Krankheitsprofil zugeschnitten sind.

Um übertriebenen Vorstellungen entgegenzuwirken, welcher Grad an Individualisierung in der Behandlung erreicht werden kann, wird häufig anstatt von Personalisierter Medizin von Präzisionsmedizin gesprochen; damit wird gleichzeitig auch signalisiert, dass sich die Medizin immer schon als «personalisiert», d. h. auf eine (kranke) Person bezogen, verstanden hat. Bei medizinischen Ansätzen, deren Fokus auf die genetische Veranlagung eines Individuums gerichtet ist, kommt auch der Begriff der genomischen Medizin zur Anwendung. Insgesamt ist die Nomenklatur nicht einheitlich, und verschiedene Autoren<sup>1</sup> verwenden die genannten Begriffe teils synonym, teils mit spezifischen, unterschiedlichen Bedeutungen.

Traditionell besteht die Vorstellung, dass die Personalisierte Medizin primär auf der Nutzung genetischer Informationen beruhe. Ganz zentral sind seit einiger Zeit aber auch Daten, die dank der Entwicklung der Lebenswissenschaften (Life Sciences) gewonnen werden können (sog. «Omics»-Daten, siehe unten sowie Kap. 8). Mit der zunehmenden Digitalisierung des Gesundheitswesens kommen zusätzliche Informationen aus weiteren, nichtgenetischen Bereichen hinzu, z. B. aus elektronischen Gesundheitsakten, Wearables (z. B. Smartphones, Fitnessarmbänder), kommunizierenden Haushaltsgeräten («Internet of Things»), Daten aus sozialen Netzwerken oder Umweltdaten.

1 In SAMW-Publikationen werden abwechselnd männliche oder weibliche Formulierungen verwendet. Die entsprechenden Texte betreffen immer alle Angehörigen der genannten Personengruppen.

## 1.1. Personalisierte Medizin als Teil der Lebenswissenschaften

Bereits 1902 hat der englische Arzt Archibald E. Garrod die Bedeutung der «chemischen Individualität» der Menschen erkannt; allerdings rückten erst in den letzten Jahren die technischen Errungenschaften in den Lebenswissenschaften eine molekulare Subklassifizierung von Patientinnen mit vermeintlich gleichen Krankheitserscheinungen in greifbare Nähe. Man geht hierbei davon aus, dass neben den heute üblichen klinischen Parametern Daten aus molekularen Screeningverfahren eine bedeutende Rolle spielen werden. Diese stammen einerseits aus der Bestimmung der angeborenen individuellen Krankheitsveranlagung und des individuellen Reaktionsrepertoires auf genetischer Ebene (Genom), andererseits aus neuen, sogenannten molekularen Hochdurchsatzverfahren; darunter versteht man automatisierte Untersuchungsmethoden, bei denen an Zehntausenden bis Millionen von Substanzen biochemische, genetische oder pharmakologische Tests durchgeführt werden. Mithilfe dieser Verfahren ist es möglich geworden, die veränderlichen chemischen Prägungen des Genoms (Epigenom) sowie die tatsächliche Aktivität von Genen (Transkriptom) und daraus resultierenden Eiweissen (Proteom) und Stoffwechselprodukten (Metabolom) zu erheben. Zudem wird auch der Einwirkung von Umweltfaktoren auf die Gene (Exposom), der Zusammensetzung der bakteriellen Besiedelung des Körpers (Mikrobiom) sowie dem Status des Immunsystems und Mustern von Botenstoffen (Autoantikörper, Cytokine) eine wichtige Rolle zugeschrieben. Die Personalisierte Medizin steht damit in einem engen Zusammenhang mit der Systembiologie, deren Ziel es ist, Organismen in ihrer Gesamtheit zu verstehen und dabei auch die Veränderungen der verschiedenen Prozesse über die Zeit hinweg als wesentlichen Faktor einzubeziehen; bei vielen Krankheiten (z.B. COPD, Asthma) spielen denn auch Krankheits- und Entwicklungs-«Trajectories» eine wichtige Rolle.

## 1.2. Anwendungsbereiche

Die Anwendungsbereiche der Personalisierten Medizin umfassen Risikobestimmung, Früherkennung, Präzisionsdiagnostik, gezielte Therapie und Medikamentenwahl, Prognose, therapiebegleitende Verlaufsdagnostik und Rückfallüberwachung. Der Fokus verlagert sich von der Behandlung einzelner Krankheitserscheinungen hin zu einer gesamtheitlichen Betrachtungsweise; dabei spielen multiple ursächliche Faktoren, ihr Zusammenspiel mit vererbten biologischen Systemen und deren Dynamik über die Zeit hinweg eine wichtige Rolle.

Die personalisierte Risikobestimmung ergibt sich aus der genetischen Konstitution, die eine mehr oder weniger starke Prädisposition zur Entwicklung einer Krankheit beinhalten kann, und ihrer Wechselwirkung mit Lebensgewohnheiten (z.B. Ernährung und Bewegung) und Umwelteinflüssen (z.B. Infektionen oder Kontakt mit gesundheitsschädlichen Stoffen). Die Kenntnis der Risikofaktoren und deren molekularer Auswirkungen würde dann im Idealfall zu präventiven Massnahmen führen, welche den Ausbruch einer Krankheit verhindern oder zumindest verzögern. Ist dies nicht möglich, kann allenfalls durch geeignete Vorsorgeuntersuchungen und frühe diagnostische Biomarker ein allfälliges Krankheitsgeschehen frühzeitig erkannt und entsprechend gut behandelt werden.

Im Falle einer manifesten Erkrankung ist es heute möglich, molekulare Untergruppen zu definieren, die die Basis für die präzise Vorhersage des zu erwartenden Krankheitsverlaufs sowie für die Entwicklung und Anwendung unterschiedlicher massgeschneiderter Interventionen sind. Die Wirkung oder Nebenwirkung bestimmter Medikamente wird aber nicht nur durch eine präzise Diagnose bestimmt; es gibt weitere, davon unabhängige genetische Faktoren (z.B. für die Verstoffwechslung eines Medikamentes), die einen Einfluss haben, was wiederum durch entsprechende genetische Tests vor einer allfälligen Therapie abgeklärt werden kann («Companion Diagnostics», siehe Kap. 9.3.).

Molekulare Marker können auch für das Therapiemonitoring von Bedeutung sein und die Entscheidung zur Weiterführung oder Beendigung der Therapie beeinflussen oder bei Nachkontrollen einen Krankheitsrückfall oder dauerhaften Therapieerfolg anzeigen.

### 1.3. Das Konzept der «Personalisierten Gesundheit»

Die Menschen haben nicht nur ein individuelles Krankheitsprofil, sondern auch ein individuelles Risikoprofil. Aufgrund genetischer Faktoren, aber auch aufgrund individueller Gesundheitsdaten lassen sich persönliche Risikovorhersagen machen bzw. Tipps zur individuellen Krankheitsvorbeugung geben; dies hat dazu geführt, dass als Erweiterung der Personalisierten Medizin der Begriff der Personalisierten Gesundheit geprägt wurde. Die Erkenntnisse sollen nicht nur einzelnen Patienten, sondern auch der gesunden Bevölkerung zugutekommen, indem z.B. Krankheitsrisiken früh erkannt und entsprechende Gesundheitsstrategien entwickelt werden können. Dies spiegelt sich auch in einem reichhaltigen Angebot an Gesundheits- und Lifestyletests im Internet und in Apotheken wider («Direct-to-Consumer-Tests»; siehe Kap.5). Obwohl deren

Aussagekraft bislang grösstenteils sehr beschränkt ist, erhöhen solche Angebote die Erwartungshaltung der Bevölkerung an eine auf jeden Einzelfall zugeschnittene medizinische Vorsorge und Behandlung und schaffen potenziell neue Bedürfnisse mit Folgeuntersuchungen und -kosten.

#### 1.4. Das Konzept des «persönlichen Risikos»

In der Personalisierten Medizin spielt das individuelle Risiko eine grosse Rolle. Von Laien ist eine Risikoziffer oft schwer einzuordnen, und auch in der medizinischen Praxis gibt es keine einheitlichen Vorstellungen darüber, ab welchem Wert ein hohes Risiko besteht. Unter pragmatischen Gesichtspunkten wird bei Krankheiten, für die präventive Massnahmen zur Verfügung stehen, rascher von einem hohen Risiko gesprochen als bei solchen, für die es keine Interventionsmöglichkeiten gibt. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: In der Schweiz beträgt das Risiko für Frauen, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, 12 %. Ein Risiko von 17 % und mehr bedeutet eine mässige Erhöhung; ab 30 % spricht man von einem sehr hohen Risiko. Entsprechend abgestuft sind die klinischen Konsequenzen. Dabei führen Einzelgendefekte, z.B. in den häufigen Genen BRCA1 und BRCA2, typischerweise zu einem Brustkrebsrisiko von 70 % bis zum Alter von 70 Jahren, während Defekte in anderen Genen, wie z.B. CHEK2, meist zu einem mittelgradigen Risiko führen. Sogenannte hypomorphe Genvarianten in BRCA1 oder BRCA2 können jedoch auch mit einem nur leicht bis mittelgradig erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen.

Neben solchen monogenen Risikofaktoren mit starkem Effekt wurden seit langem polygene Risikofaktoren vermutet, das heisst solche, die durch die Summe von mehreren genetischen Risikofaktoren mit jeweils kleinem Effekt zustande kommen. Neue Studien konnten diese Vermutungen für einen Teil der häufigen Krankheiten bestätigen. Das genetische Risiko kann dabei wiederum durch die Lebensweise und Umweltfaktoren beeinflusst werden, und es gibt auch erste Studien, die zeigen, dass durch ein gezieltes medikamentöses Eingreifen in die molekularen Effekte der genetischen Mutationen in BRCA1 die Tumorentstehung behindert werden kann.

## 1.5. Das Konzept der «zielgerichteten Therapie»

Aber nicht nur in der Früherkennung, sondern auch in der Behandlung von Patientinnen hat die Personalisierte Medizin in den letzten Jahren grosse Fortschritte gebracht, und zwar einerseits durch eine Verbesserung der Diagnostik, andererseits durch die Entdeckung von prognostischen und prädiktiven molekularen Biomarkern, die den Einsatz zielgerichteter Therapien ermöglichen. Unter Biomarkern versteht man messbare Parameter biologischer Prozesse, die auch zunehmend für die Überwachung des therapeutischen Erfolges zum Einsatz kommen. Bei einzelnen Krankheiten ist es dadurch gelungen, das Gesamtüberleben der Patienten wesentlich zu verlängern, und dies bei relativ wenig Nebenwirkungen.

Das berühmteste und auch erste Beispiel zielgerichteter Therapie stammt aus der Onkologie, nämlich die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Es konnte gezeigt werden, dass sie durch eine pathognomonische Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 ausgelöst wird, welche zytogenetisch und inzwischen auch molekularbiologisch nachgewiesen werden kann. Aus dieser Translokation resultiert ein Protein mit einer veränderten Funktion (BCR-ABL), die krebsbildend wirkt. Diese Funktion kann durch neue Krebsmedikamente, sogenannte Kinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib), unterdrückt werden – mit dramatischer Verbesserung des Überlebens von CML-Patienten. BCR-ABL ist in der CML somit ein diagnostischer Biomarker, wie auch ein prädiktiver – es sagt die Wirkung von Kinase-Inhibitoren voraus.

Eine weitere onkologische Erkrankung, bei der zielgerichtete Therapien das Überleben deutlich verlängern konnten, ist der schwarze Hautkrebs (malignes Melanom). Zunächst konnte gezeigt werden, dass rund 60 % der metastasierten Melanome der Haut eine Punktmutation im BRAF-Gen aufweisen. BRAF-Kinase-Inhibitoren (wie z. B. Vemurafenib, Dabrafenib oder Encorafenib) sind in dieser Situation sehr gut wirksam; es kommt allerdings rasch zur Entwicklung von sekundärer Resistenz, was die Gabe weiterer Medikamente bedingt.

Eine wesentliche Erkenntnis der letzten Jahre ist auch, dass durch Einzelgendefekte bedingte Krankheiten gar nicht so selten sind, wie man immer glaubte, und zusammengenommen rund 8 % der Bevölkerung betreffen. Dies führte international zu verschiedenen Bestrebungen, deren Diagnostik und Therapie zu verbessern. Als erste herausragende Erfolge stehen nun seit kurzem für zwei der häufigeren monogenen Krankheiten zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Eine dieser Krankheiten ist die Cystische Fibrose, welche durch Defekte eines Ionenkanals zur Bildung von zähflüssigem Schleim und dadurch zu fortschrei-

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.



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