

Personalisierte Medizin

Grundlagen für die interprofessionelle Aus-
Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten

Hinweise zur Ausarbeitung dieser Publikation

Die SAMW hat im Auftrag der Akademien der Wissenschaften Schweiz die thematische Plattform «Chancen und Risiken der Personalisierten Gesundheit» etabliert. In diesem Rahmen hat der SAMW-Vorstand eine Arbeitsgruppe beauftragt, das Thema der Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten im Bereich «Personalisierte Medizin» zu bearbeiten.

Der Arbeitsgruppe gehörten folgende Persönlichkeiten an:

- Prof. Anita Rauch, Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich und Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik, Vorsitz
- lic. iur. Simone Abt, Dachverband Schweizerischer Patientenstellen, Zürich
- Dr. Samuel Allemann, pharmaSuisse, Bern
- Dr. Hermann Amstad, ehem. Generalsekretär SAMW, Basel
- Aline Descloux, physioswiss, Villars-sur-Glâne
- Prof. Manuela Eicher, Institut universitaire de formation et de recherche en soins, Université de Lausanne et Centre hospitalier universitaire vaudois
- PD Dr. Siv Fokstuen, Service de médecine génétique, Hôpitaux Universitaires de Genève et Société Suisse de Génétique Médicale
- Prof. Sabina Gallati, Abteilung für Humangenetik, Inselspital Bern und Eidgenössische Kommission für genetische Untersuchungen beim Menschen
- Prof. Andreas Gerber-Grote, Departement Gesundheit, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Winterthur
- Andrea Kern, MSc, SAMW, Bern (ex officio)
- Dr. Marc Müller, Haus- und Kinderärzte Schweiz, Bern
- Prof. Birgit Vosseler, Fachbereich Gesundheit, Fachhochschule St. Gallen

In mehreren Sitzungen hat sich die Arbeitsgruppe vertieft mit der Thematik auseinandergesetzt. Zuerst wurde ein Katalog an Lerninhalten für eine interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung in Personalisierter Medizin definiert, anschliessend haben Autorinnen und Autoren diese für die vorliegende Publikation «Personalisierte Medizin. Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten» ausgeführt. Im Sinne einer externen Qualitätssicherung wurde das Dokument von ausgewählten Expertinnen und Experten (Prof. Nikola Biller-Andorno, Institut für Biomedizinische Ethik und Medizingeschichte, Universität Zürich; Prof. Klaus Bally, Universitäres Zentrum für Hausarztmedizin beider Basel; Prof. Urs Brügger, Departement Gesundheit, Berner Fachhochschule; Prof. Urs Frey, Ärztliche Direktion, Universitäts-Kinderspital beider Basel; Prof. Paul Hoff, Medizinisches Direktorium, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich; Prof. Bernhard Rütsche, Rechtswissenschaftliche Fakultät, Universität Luzern; Prof. Effy Vayena, Departement Gesundheitswissenschaften und Technologie, ETH Zürich) gegengelesen.

Auf der Basis dieser Rückmeldungen entstand die vorliegende Fassung, die vom SAMW-Vorstand an seiner Sitzung vom 18. April 2019 diskutiert und anschliessend verabschiedet wurde.

Personalisierte Medizin

Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung
von Gesundheitsfachleuten



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

Vorwort	7
----------------	---

I Einführung in die Personalisierte Medizin

Kapitel 1	
Definitionen und Konzepte der Personalisierten Medizin	10
1.1. Personalisierte Medizin als Teil der Lebenswissenschaften	11
1.2. Anwendungsbereiche	11
1.3. Das Konzept der «Personalisierten Gesundheit»	12
1.4. Das Konzept des «persönlichen Risikos»	13
1.5. Das Konzept der «zielgerichteten Therapie»	14
Kapitel 2	
Möglichkeiten und Grenzen der Personalisierten Medizin	15
2.1. Diagnostik	15
2.2. Prävention	16
2.3. Therapie	18
2.4. Ausblick	18
Kapitel 3	
Konzepte der Prävention	19
3.1. Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention	20
3.2. Universelle, selektive und indizierte Prävention	20
3.3. Neugeborenen- und Kaskadenscreening	21
Kapitel 4	
Patienten- und Selbsthilfeorganisationen	22
4.1. Neue und alte Patientenbedürfnisse	22
4.2. Patientenorganisationen als unabhängige Informations- und Beratungsstellen	23
Kapitel 5	
Direct-to-Consumer-Testing	26
5.1. Aussagekraft	27
5.2. Chancen und Risiken	29
5.3. Empfehlungen der GUMEK und der SGMG	29
Kapitel 6	
Die Personalisierte Medizin aus ökonomischer Sicht	30
6.1. Vergleich von Nutzen und Kosten	30
6.2. Nachweis der Kosteneffektivität als Teil des Health Technology Assessment	31
6.3. Methodische Herausforderungen	33

II Medizinische und gesundheitsrelevante Aspekte der Personalisierten Medizin

Kapitel 7

Medizinische Genetik	36
7.1. Anatomie des Genoms	36
7.2. Variabilität des Genoms	38
7.3. Pathogene Varianten im Genom	39
7.4. Genetische Krankheiten: allgemeine Prinzipien	42
7.5. Genetische Erkrankungen: Kategorien	46
7.6. Diagnostische Laboranalysen des Genoms	57
7.7. Humangenetische Datenbanken und Onlineressourcen	59

Kapitel 8

Omics-Technologien	60
8.1. Genomanalyse durch DNA-Sequenzierung	60
8.2. Epigenetik	62
8.3. Transkriptomanalyse	63
8.4. Proteomanalyse	64
8.5. Metabolomanalyse	65
8.6. Mikrobiomanalyse	67
8.7. Biomarker	69

Kapitel 9

Pharmakogenetik: Einfluss der Gene auf Medikamente	70
9.1. Definition	71
9.2. Genetische Variabilität	71
9.3. Companion Diagnostics	72
9.4. Cytochrom P450 Enzyme	73
9.5. Weitere durch pharmakogenetische Effekte beeinflusste Arzneimittel	74

Kapitel 10

Personalisierte Medizin in der Onkologie	77
10.1. Zielgerichtete Therapien	79
10.2. Immuntherapien in der Onkologie	80
10.3. Neue Anwendungsbereiche der Personalisierten Medizin in der Onkologie	82

Kapitel 11

Datenwissenschaften in der Personalisierten Medizin	84
11.1. Biomarkersignaturen	85
11.2. Ableitung prädiktiver Modelle	85
11.3. Validierung	86
11.4. Infrastrukturelle Voraussetzungen	87
11.5. Grenzen der Datenwissenschaften	88

Kapitel 12

Personalisierte Medizin und Public Health	89
12.1. Genomweite Assoziationsstudien am Beispiel des nicht familiären Brustkrebses	89
12.2. Langzeitstudien und die Exposomforschung zu modifizierbaren Gesundheitsrisiken	90
12.3. Citizenkohorten und Personalisierte Medizin	91

Kapitel 13

Genetische Beratung	92
13.1. Ablauf der genetischen Beratung	93
13.2. Anwendungsbereiche	94
13.3. Health risk counseling	95

III Rechtliche, ethische und psychosoziale Aspekte der Personalisierten Medizin

Kapitel 14

Rechtliche Grundlagen der Personalisierten Medizin	98
14.1. Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)	98
14.2. Krankenversicherungsgesetz (KVG)	102
14.3. Humanforschungsgesetz (HFG)	103
14.4. Datenschutzgesetz (DSG)	104
14.5. Internationale Regelungen	104

Kapitel 15

Ethische Aspekte der Personalisierten Medizin	105
15.1. Diskriminierung	106
15.2. Aufklärung und Befundmitteilung	107
15.3. Zufallsbefunde	108
15.4. Informationelle Selbstbestimmung	109
15.5. Wissen vs. Nichtwissen	109
15.6. Gerechtigkeitsaspekte	110

Kapitel 16

Kommunikation mit Patientinnen und Patienten	111
16.1. Der Unterschied zwischen privater und professioneller Kommunikation	112
16.2. Raum öffnende und Raum schliessende Kommunikation	113
16.3. Monologische und dialogische Kommunikation	116
16.4. Besondere Anforderungen	116

Kapitel 17

Interprofessionelle Zusammenarbeit in der Personalisierten Medizin	119
17.1. Shared decision making	120
17.2. Teambildung	121
17.3. Interprofessionelle Zusammenarbeit	121

ANHANG	123
Redaktionsgruppe	123
Reviewerinnen und Reviewer	123
Autorinnen und Autoren	123
Weiterführende Literatur	124
Glossar	124

Vorwort

Personalisierte Medizin ist per se nichts Neues. Schon immer haben Gesundheitsfachleute die Therapie dem jeweiligen Patienten angepasst. Ein 70-Jähriger mit einer Unterschenkelfraktur wird operativ und in der physiotherapeutischen Nachbehandlung anders versorgt als ein junger Sportler. Und bei der medikamentösen Behandlung einer Herzinsuffizienz ist die Grösse des Schlagvolumens schon lange entscheidend bei der Auswahl der Medikamente.

Was die heutige Personalisierte Medizin von der früheren unterscheidet, sind die Datenfülle, die bei jedem einzelnen Patienten zur Verfügung steht, und die Möglichkeit, diese riesige Datenmenge in vernünftiger Zeit zu analysieren. Es zählt nicht mehr nur die Erfahrung des einzelnen Spezialisten, der lediglich eine begrenzte Anzahl Patientinnen und Patienten kennt. Die riesigen Datenpools ermöglichen die Bildung von Diagnose-Untergruppen und an diesen kann eine erfolgversprechende Therapie getestet werden. Ergebnisse bezüglich Langzeiterfolgen oder Nebenwirkungen sind so viel schneller für alle zugänglich.

Das Potenzial der Personalisierten Medizin ist riesig. Die Medizin wäre sicherer, effizienter und kostengünstiger, wenn nur noch Medikamente abgegeben würden, von denen wir dank genetischer oder Biomarkerdaten wissen, dass sie beim betreffenden Individuum nützen. Wenn die individuelle Pharmakokinetik eines Patienten bekannt wäre, könnten die Dosierungen entsprechend angepasst werden, um Unter- und Überdosierungen mit den entsprechenden Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Kehrseite der Medaille: Wenn es so weit kommt, dass Patientinnen und Patienten allein aufgrund einer genetischen Krankheitsdisposition über Jahre prophylaktisch mit teuren Medikamenten zu behandeln sind, werden wir uns diese Form der Personalisierten Medizin nicht leisten können.

Da die Personalisierte Medizin grosse Chancen, aber auch Herausforderungen mit sich bringt, engagiert sich die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) intensiv in diesem Bereich. Mit dem Swiss Personalized Health Network schafft sie die Infrastrukturen, um die vielen Gesundheitsdaten in der Schweiz für die Forschung nutzbar zu machen – den Nutzen für die Patientinnen und Patienten im Fokus. Gleichzeitig braucht es eine ehrliche und vertiefte Information der Bevölkerung, was die Chancen und die Gefahren der Personalisierten Medizin betrifft. Das vom Forum Genforschung betriebene Themenportal «Personalisierte Gesundheit» und das Dialogprojekt «Mensch nach Mass» der Stiftung Science et Cité sind Beispiele, die von der SAMW mitgetragen werden. In einem Positionspapier überprüft die SAMW zudem den Nutzen

und die Risiken des medizinischen Fortschritts für die nachhaltige Entwicklung des Gesundheitssystems insgesamt. Bei allen Erwartungen, die Personalisierte Medizin weckt, ist es auch eine Aufgabe der Akademie, diese im Kontext eines nachhaltigen Gesundheitssystems kritisch zu hinterfragen.

Vor diesem komplexen Hintergrund soll die vorliegende Publikation die Grundlagen zur Aus-, Weiter- und Fortbildung in der Personalisierten Medizin bieten. Alle Gesundheitsfachleute müssen sich heute mit diesen neuen Trends auseinandersetzen. Da die Medizin sich in Zukunft nur noch interprofessionell weiterentwickeln kann, sind die Inhalte nicht nur auf alle Berufsgruppen ausgerichtet, sondern auch interprofessionell entstanden.

Die Personalisierte Medizin wird in den nächsten Jahren rasant an Bedeutung gewinnen. Ob sich die grossen Hoffnungen bewahrheiten, wird die Zukunft zeigen. Es wird spannend sein, das vorliegende Dokument in zehn Jahren wieder zur Hand zu nehmen und zu schauen, welche Voraussagen – positiver oder negativer Art – eingetroffen sind.

Daniel Scheidegger
Präsident SAMW

I Einführung in die Personalisierte Medizin

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 Autoren¹ 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.

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).

3.1. Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention

Als Primärprävention eines Tumors ist aktuell bei Trägerinnen einer BRCA1-Mutation die Amputation der Brüste möglich und im Alter von ca. 40 Jahren wird die beidseitige Entfernung der Eierstöcke und Eileiter empfohlen. Allerdings müssen sich die Betroffenen darüber bewusst sein, dass diese Eingriffe «nur» maximal risikoreduzierend sind. Ferner werden im Rahmen von Studien präventiv wirkende Medikamente erprobt. Als Sekundärprävention für Brustkrebs wird ab dem Alter von 25 Jahren ein intensiviertes Brustkrebsvorsorgeprogramm empfohlen.

Primärprävention umfasst dabei den Erhalt von Gesundheit und die Vorbeugung von Krankheiten. Sie richtet sich an gesunde Menschen. Früherkennung und Verhinderung des Fortschreitens einer Krankheit fallen in die Sekundärprävention. Bei der Tertiärprävention geht es darum, Folgeerkrankungen, Komplikationen oder Rückfälle einer bestehenden Krankheit zu verhindern.

3.2. Universelle, selektive und indizierte Prävention

Auf eine ganze Bevölkerung(sgruppe) ausgerichtet sind Programme der universellen Prävention, z. B. Bewegungsprogramme für Rentner, wohingegen Gruppen mit erhöhtem Risiko im Fokus der selektiven Prävention stehen, z. B. Kinder aus suchtbelasteten Familien. Auf Personen, die durch erste Symptome einer Krankheit oder ihr Verhalten auffallen, z. B. Jugendliche mit übermäßigem Alkoholkonsum an Wochenenden, werden Massnahmen der indizierten Prävention zugeschnitten.

Die Einteilung von Prävention nach Zielgruppen kann auf die Personalisierte Medizin angewendet werden, die sich auch über Zielgruppen definiert, z. B. die Anpassung einer Therapie aufgrund von Eigenschaften wie Zelloberflächenproteine (Gabe von Abacavir nur an HIV-Patienten, die negativ auf HLA-B*5701 getestet wurden). Damit werden Personen, die zu dieser Gruppe gehören, anders behandelt. Zielgruppen können mittels Daten zu individuellen Eigenschaften wie genetischem, mikrobiotischem oder proteomischem Profil sowie zu Verhalten und Umwelt definiert und mit selektiven und indizierten Massnahmen erreicht werden. Gerade für eine indizierte Prävention im Sinne der Personalisierten Medizin bieten sich bestimmte Verfahren an, Risikoträgerinnen zu finden. Neben dem Neugeborenenenscreening und dem Populationsscreening gewinnt das Kaskadenscreening als Identifizierung von Anlageträgerinnen durch eine systematische Untersuchung von Familienangehörigen einer Indexpatientin an Bedeutung.

3.3. Neugeborenen- und Kaskadenscreening

Generelles Screening von Neugeborenen auf angeborene Stoffwechselkrankheiten ist heute weltweit so unumstritten wie das Impfen, da es damit gelungen ist, klinisch zunächst unauffällige Krankheiten wie Phenylketonurie frühzeitig zu behandeln. Angesichts der deutlich verbesserten Technik in der DNA-Sequenzierung (siehe Kap. 8), die zugleich im letzten Jahrzehnt wesentlich günstiger geworden ist, mehren sich Stimmen für eine universelle Genomanalyse bei Neugeborenen (vgl. Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health Program, gefördert von den National Institutes of Health der USA). Es gibt jedoch auch kritische Stimmen, die darauf hinweisen, dass bei diesen Untersuchungen auch Polymorphismen mit fraglicher klinischer Relevanz entdeckt werden; die Eltern dieser im Übrigen völlig gesunden Kinder sind dann häufig verunsichert und erwarten weitere Abklärungen, was nicht unproblematisch ist.

Abgegrenzt vom allgemeinen Screening wird die diagnostische Genomanalyse bei auffälligen Neugeborenen. Ausserdem kann neben Analysen, die das gesamte Genom oder Exom (Genbereiche im engeren Sinne) umfassen, auch ein sog. «Targeted Sequencing» durchgeführt werden, wobei (nur) ausgewählte Loci im Genom untersucht werden.

Derzeit steckt das Wissen über das menschliche Genom noch in den Kinderschuhen: Insbesondere der Zusammenhang von Änderungen im Genom und dem späteren Auftreten einer Krankheit ist vielfach noch ungeklärt. Zudem kommen zum Genom äussere und epigenetische Einflüsse (vgl. Kap. 8), sprich Modifikationen der DNA durch Proteine, und Umwelteinflüsse sowie Lifestyle-Faktoren hinzu, die eindeutige Vorhersagen verunmöglichen. Daran entzünden sich schwerwiegende ethische, rechtliche und psychologische Fragen (siehe Kap. 14 und 15) wie die Verpflichtung der Weitergabe der Ergebnisse an andere Familienmitglieder oder das Leben als «Patientin im Wartestand» mit einer mehr oder weniger pathogenen Variante in der DNA.

Beim Kaskadenscreening wird gezielt und systematisch nach Risikoträgern gesucht: Ausgehend von einer Indexperson mit einer Erkrankung werden Verwandte nach und nach in konzentrischen Kreisen auf ihr individuelles Risiko getestet. Der Prozess wird fortgeführt, wenn wiederum Personen oder neue pathogene Varianten entdeckt werden. Diese Strategie hat jedoch auch ihre Grenzen, da es insbesondere Krebspatienten aus Angst vor Stigmatisierung schwerfallen kann, mit ihren Verwandten über die eigene genetische Risikoveranlagung zu sprechen.

Beispiel: Bei einer familiären Hypercholesterinämie ist insbesondere das Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin erhöht. Mit dem Kaskadenscreening können Personen mit einem Gendefekt innerhalb eines Familienverbands entdeckt werden. Das Kaskadenscreening bei familiärer Hypercholesterinämie wird derzeit in der Schweiz von den Krankenversicherern nicht finanziert (Stand Dezember 2018), obwohl empfohlen ist, eine Familie nach diesem Verfahren zu testen, falls eine kausale Mutation entdeckt wird. In Grossbritannien findet sich das Verfahren in der entsprechenden Leitlinie des NICE, wird seit 2008 empfohlen für erst-, zweit- und drittgradige Verwandte und wird bezahlt, da es für Grossbritannien auch als kosteneffektiv gezeigt werden konnte. Für ausgewählte erbliche Krebskrankheiten wird hingegen ein Kaskadenscreening von der Schweizer Grundversicherung übernommen.

Kapitel 4

Patienten- und Selbsthilfeorganisationen

Das Verhältnis zwischen Gesundheitsfachleuten und Patienten hat sich verändert. War früher namentlich in Ärztekreisen der paternalistische Ansatz verbreitet, demzufolge der Arzt bestimmt, was zum Wohle des Patienten ist, stehen heute zunehmend die gemeinsame Beratung und Entscheidungsfindung zwischen dem Arzt und dem informierten Patienten im Vordergrund. Beide sind Experten in ihrem jeweiligen Bereich: die Ärztin im fachlichen Bereich und die Patientin darin, was ihre Werteordnung, ihre Lebensqualität und ihr Verständnis von Krankheit und Gesundheit betrifft. Allerdings gilt es zu bedenken, dass die Information des Patienten nicht immer einfach ist, da die Sachverhalte teilweise einen so hohen Komplexitätsgrad erreicht haben, dass viele Patienten überfordert sind.

4.1. Neue und alte Patientenbedürfnisse

Heutzutage ist klar, dass die Entscheidungen der Patientinnen zu respektieren sind; diese wiederum sind eingeladen und aufgefordert, sich über Behandlungsoptionen zu informieren, ihre eigenen Wünsche und Perspektiven zu klären, bei offenen Punkten nachzufragen und eigenverantwortlich an ihrer Genesung mitzuwirken. Für jüngere, gebildete, internetaffine Menschen ist dies bereits eine Selbstverständlichkeit. Ein wesentlicher Teil der Patientinnen ist jedoch durch

die Informationsflut überfordert oder ist betagt und mit den elektronischen Medien nicht vertraut und von daher nicht auf dem neusten Wissensstand, was die aktuellen Errungenschaften der Medizin betrifft. Manche von ihnen sind zudem in ihrer Wahrnehmungs- und Ausdrucksfähigkeit aufgrund ihres Alters oder ihrer Krankheit eingeschränkt. Damit auch sie in dem für sie individuell notwendigen und nützlichen Masse Zugang zu modernsten Behandlungsmethoden erhalten, brauchen sie Fürsprache und Unterstützung.

Grundsätzlich ist heute der Zugang zu medizinischen Informationen dank des Internets relativ einfach; allerdings besteht dabei oft das Problem der fehlenden Gewichtung, aber auch der unklaren Quellenlage. Trotz dieses Wissenszuwachses bleibt das Verhältnis zwischen den Fachpersonen sowie den Patientinnen von einer Asymmetrie geprägt: Die Patientin kommt noch immer hilfesuchend zur Gesundheitsfachperson, um gesund zu werden oder wenigstens Linderung von gesundheitlichen Beschwerden zu erfahren. Die Gesundheitsfachpersonen verfügen über die hierzu notwendigen fachlichen Kompetenzen; unabdingbar sind jedoch auch soziale und kommunikative Fähigkeiten, um die Patientin über die aus medizinischer Sicht indizierten Optionen zu beraten und in der Behandlung zu begleiten.

Im psychiatrischen Feld, das heute im Idealfall «trialogisch» konstituiert ist, spielt zusätzlich die Perspektive der Angehörigen (neben derjenigen der Patienten und der Fachleute) eine wesentliche Rolle.

4.2. Patientenorganisationen als unabhängige Informations- und Beratungsstellen

In dieser Situation können Patientenorganisationen wichtige Informations- und Beratungsaufgaben wahrnehmen. Der Begriff «Patientenorganisation» wird in der Regel als Oberbegriff für Organisationen verwendet, die sich für die Anliegen bestimmter Patientengruppen einsetzen oder diese vertreten; es gibt jedoch ganz unterschiedliche Arten von Patientenorganisationen (siehe Tab. 1).

Patienten- oder Selbsthilfeorganisationen können ergänzend zu einer ärztlichen und pflegerischen Beratung und Betreuung gute Dienste leisten. Die Personalisierte Medizin kommt sowohl bei häufigen als auch bei seltenen Krankheiten zur Anwendung. Gerade bei seltenen Krankheiten verfügen die entsprechenden Patientenorganisationen über eine Expertise, die über jene der «durchschnittlichen» Gesundheitsfachleute hinausgeht. Eine institutionalisierte, enge Zusam-

menarbeit der Gesundheitsfachleute mit Patientenorganisationen kann hilfreich sein, da so gewisse Informationsbedürfnisse der Patientinnen besser abgedeckt werden können; zudem sind sie auch relevant für die Vertrauensbildung.

Tabelle 1: Arten von Patientenorganisationen

	Akteure	Beispiele
Selbsthilfegruppe	Betroffene / Angehörige	über 2000 (siehe www.selbsthilfe-schweiz.ch)
«klassische» Patientenorganisation	Betroffene / Angehörige	- Prader-Willi-Syndrom Vereinigung - Retina Suisse - Die Selbsthilfeorganisation von Menschen mit Retinitis pigmentosa - Schweiz. Huntington-Vereinigung
Gesundheitsliga / Gesellschaft	Professionelle / Betroffene	- Lungenliga, Rheumaliga, Krebsliga - Schweiz. Multiple Sklerose Gesellschaft
Dachverband	Professionelle / (Betroffene)	- Gesundheitsligen-Konferenz GELIKO - Schweiz. Arbeitsgemeinschaft für Patienteninteressen (SAPI) - Inclusion Handicap - ProRaris
Patientenberatungsstelle	Professionelle	- SPO Patientenschutz - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen

Beispiel: Patientenorganisationen im Bereich Seltene Krankheiten

Von einer «seltene Krankheit» spricht man dann, wenn 5 oder weniger Personen auf 10 000 Einwohner von dieser Krankheit betroffen sind. Hochgerechnet auf die Schweiz mit 8,5 Mio. Einwohnern bedeutet dies, dass max. 4000 Personen von einer bestimmten seltenen Krankheit betroffen sind; in der Regel werden es jedoch sehr viel weniger sein.

Gleichzeitig gibt es jedoch etwa 6000–8000 seltene Krankheiten, und man geht davon aus, dass in der Schweiz rund eine halbe Million Menschen davon betroffen sind.

Insofern es sich bei den seltenen Krankheiten definitionsgemäss um Krankheiten mit niedriger Prävalenz handelt, organisieren sich die Betroffenen typischerweise in Selbsthilfegruppen oder «klassischen» Patientenorganisationen. Ausnahmsweise sind in einer (organbezogenen) Gesundheitsliga oder Gesellschaft Patienten mit seltenen Krankheiten explizit mitgemeint und die entsprechende Organisation ist deshalb auch Mitglied von ProRaris (z. B. Multiple Sklerose Gesellschaft).

Es gibt keine genauen Angaben zur Anzahl von Patientenorganisationen im Bereich Seltene Krankheiten. ProRaris als Dachverband hat Kenntnis von 103 Patientenorganisationen; knapp die Hälfte davon (48) sind Mitglieder von ProRaris.

Diese Beratung kann beispielsweise die Aufgabe übernehmen, der Patientin Wege aufzuzeigen, den alltäglichen Problemen, die eine bestimmte Krankheit oder Krankheitsgruppe mit sich bringt, besser zu begegnen. Während bei den Gesundheitsfachleuten oft die rein medizinische oder pflegerische Seite einer Krankheit im Vordergrund steht, unterstützen Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen häufig bei den damit verbundenen sozialen und administrativen Fragen: Welche Konsequenzen ergeben sich für die Lebensplanung und -führung der Betroffenen? Sind Angehörige mittelbar oder unmittelbar betroffen? Welche sind für diese die Konsequenzen? Ergeben sich aus diesen Umständen rechtliche oder moralische Informationspflichten gegenüber Angehörigen oder Drittpersonen? Auch für die Forschung können Patientenorganisationen wichtige Anregungen geben oder auch Fragen von Patientinnen im Zusammenhang mit der Teilnahme an Forschungsprojekten erörtern: Aus welchen Gründen sollen welche genetischen und nichtgenetischen Daten erhoben werden? Wer benötigt die Informationen, zu welchem Zweck und zu wessen Nutzen? Welche Informationen benötigt der Patient selbst? Was will er und was muss er wissen? Was sind die Chancen und Risiken des Wissens?

Damit sie diese Aufgaben wahrnehmen können, müssen Patientenorganisationen allseits als Ansprechpartner akzeptiert sein, was wiederum ohne eine gewisse Professionalisierung dieser Stellen nicht erreichbar ist.

Auch wenn also ein Teil der Beratung zur Personalisierten Medizin an Patientenorganisationen delegiert werden kann, kann dies die medizinische Seite nicht von ihrer Verantwortung gegenüber der Patientin entbinden.

Kapitel 5

Direct-to-Consumer-Testing

Die technologischen Fortschritte in der Genanalytik führen seit einigen Jahren zu einem rasant steigenden Angebot an genetischen Tests, die über Apotheken, Drogerien oder das Internet direkt an Konsumenten verkauft werden. Über 250 Anbieter weltweit bewerben Angebote im Bereich Gesundheit, Ernährung, Sport, Herkunft, Charakter und mehr. Diese sogenannten Direct-to-Consumer-Tests (DtC) beinhalten in der Regel keine persönliche Beratung, sondern machen die Testergebnisse in schriftlicher Form über ein Onlineportal oder eine Broschüre direkt dem Konsumenten zugänglich.

Das revidierte Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG; siehe Kap. 14.1.) unterscheidet neu zwischen genetischen Untersuchungen im medizinischen und solchen ausserhalb des medizinischen Bereichs. DtC-Angebote sind ausschliesslich im nichtmedizinischen Bereich erlaubt und auch da nur für gewisse Untersuchungen. Die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Bereichen kann bisweilen Schwierigkeiten verursachen. Als Kriterien für die Zuordnung führt der Bundesrat in seiner Botschaft zum GUMG die *Art der untersuchten Eigenschaft* und den *Zweck der Untersuchung* auf (vgl. Abb. 1).

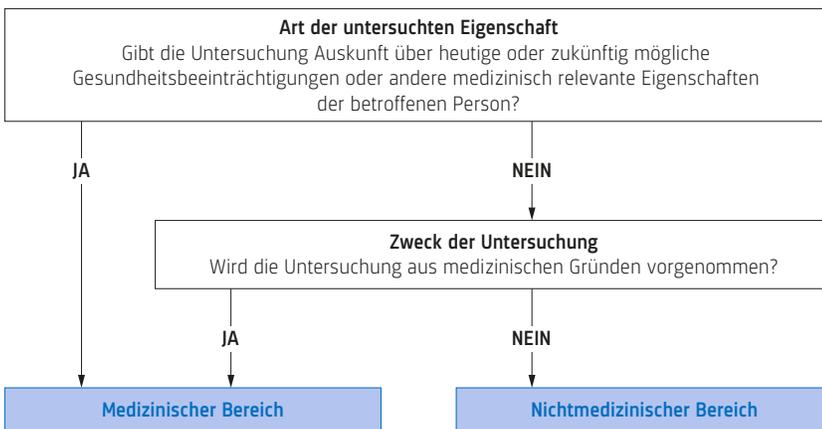


Abbildung 1: Abgrenzung zwischen Untersuchungen im medizinischen und nichtmedizinischen Bereich.

Untersuchungen im nichtmedizinischen Bereich dürfen keine Informationen über Krankheitsveranlagungen oder Krankheitsrisiken enthalten und werden weiter in zwei Kategorien unterteilt:

- Genetische Untersuchung *besonders schützenswerter Eigenschaften* (wie z. B. persönliche Eigenschaften bezüglich Ernährungs- und Bewegungsverhalten, Charaktereigenschaften oder Herkunftsanalysen). Obwohl nicht mit einer medizinischen Fragestellung verbunden, können die Resultate die Lebensweise beträchtlich beeinflussen. Deshalb dürfen sie nur von Gesundheitsfachpersonen veranlasst werden. Dabei geht es vor allem darum, durch die kontrollierte Probennahme Missbrauch vorzubeugen und die Kontrolle der durchführenden Labors zu ermöglichen.
- Übrige genetische Untersuchungen mit *vergleichsweise belanglosen Ergebnissen* («Infotainment»), die nur ein geringes Missbrauchspotenzial haben. Dazu gehören Merkmale zum äusseren Erscheinungsbild oder zu Charaktereigenschaften.

Als DtC-Angebote im eigentlichen Sinne gelten ausschliesslich die übrigen Untersuchungen ohne weitreichende Konsequenzen für die Betroffenen, da die Folgen einer missbräuchlichen Verwendung als gering angesehen werden. Eine genetische Beratung durch die veranlassende Gesundheitsfachperson ist jedoch auch für Untersuchungen besonders schützenswerter Eigenschaften nicht vorgeschrieben. Dies kann zu unbefriedigenden Ergebnissen führen, wenn sich Konsumenten bei Fragen oder Unklarheiten zur Interpretation nicht an eine qualifizierte Fachperson wenden können.

5.1. Aussagekraft

Die Aussagekraft eines bestimmten Tests ist entscheidend für dessen Interpretation. Dazu werden die analytische Validität, die klinische Validität und der klinische Nutzen einer Untersuchung bewertet.

Die *analytische Validität* definiert die Fähigkeit einer Untersuchung, die «Rohdaten», also die untersuchte genetische Sequenz, genau und zuverlässig zu bestimmen. Diese Bewertung konzentriert sich auf das Labor und berücksichtigt spezifische Aspekte wie die analytische Empfindlichkeit, die Robustheit des verwendeten Verfahrens oder das Qualitätsmanagement. Für Untersuchungen besonders schützenswerter Eigenschaften gelten für Laboratorien dieselben Vor-

gaben wie für Untersuchungen im medizinischen Bereich, wodurch die Zuverlässigkeit der Resultate gewährleistet werden soll. Für andere Eigenschaften gelten keine Vorgaben, wobei jedoch auch diese Untersuchungen nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt werden müssen.

Die *klinische Validität* beschreibt die Fähigkeit einer Untersuchung, von den Testergebnissen auf eine bestimmte Eigenschaft zu schliessen. Genetische Tests im nichtmedizinischen Bereich basieren in der Regel auf genomweiten Assoziationsstudien, die in grossen Datensätzen nach möglichen Zusammenhängen zwischen geringfügigen Genmutationen (Single Nucleotide Polymorphisms, sog. SNPs, ausgesprochen «Snips») und unterschiedlichsten Eigenschaften suchen. SNPs, die häufiger bei Personen mit einer bestimmten Eigenschaft (z. B. erfolgreichen Sportlern) auftreten, werden mit dieser Eigenschaft in Verbindung gebracht. Die klinische Validität wird anhand der Parameter Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert beschrieben (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: Begriffsdefinitionen

Begriff	Definition
Sensitivität	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit der gesuchten Eigenschaft die Mutation aufweist
Spezifität	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person ohne die gesuchte Eigenschaft die Mutation nicht aufweist
Positiver prädiktiver Wert (PPW)	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit der Mutation tatsächlich die gesuchte Eigenschaft aufweist
Negativer prädiktiver Wert (NPW)	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person ohne die Mutation die gesuchte Eigenschaft nicht aufweist

Die klinische Validität von kommerziellen Gentests im nichtmedizinischen Bereich wird von den Anbietern oft ungenügend deklariert. Studien, die die Resultate unterschiedlicher Testanbieter für dieselben Personen verglichen, fanden eine mässige Übereinstimmung oder sogar widersprüchliche Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Testanbietern, was insbesondere auf eine tiefe klinische Validität dieser Untersuchungen schliessen lässt.

Auch wenn ein statistisch valider Zusammenhang zwischen einer Genvariante und einer Eigenschaft besteht, sagt die statistische Assoziation grundsätzlich noch nichts darüber aus, ob und mit welchem Anteil diese Mutation tatsächlich für die gesuchte Eigenschaft verantwortlich ist. So existiert beispielsweise ein

gut belegter Zusammenhang zwischen dem Gen *ACTN3* und der Ausprägung von sogenannten «schnellen» und «langsamen» Muskelfasern. Obwohl die Genvariante für «schnelle» Muskelfasern bei vielen erfolgreichen Sprintern nachgewiesen werden kann, hat diese einzelne Mutation kaum Einfluss auf die Leistung von Breitensportlern: Studien schätzten den Einfluss dieser Genvariante auf die Varianz in Kraft und Sprintleistung bei der Normalbevölkerung auf rund 2–3%. Kommerzielle Angebote suggerieren oft einen überhöhten *klinischen Nutzen* für die Konsumenten. Aus diesem Grund muss vor jeder genetischen Untersuchung auch im nichtmedizinischen Bereich abgeklärt werden, welche Aussagekraft das Ergebnis für die betroffene Person haben kann und wie die Resultate im Hinblick auf die individuelle Situation interpretiert werden können.

5.2. Chancen und Risiken

Befürworter von DtC-Untersuchungen plädieren für den freien Zugang zu genetischen Untersuchungen für Konsumenten – auch im medizinischen Bereich. Sie sehen den Zugang zu persönlichen genetischen Informationen als «Recht des Individuums» und betrachten solche Untersuchungen als Grundlage für präventive und personalisierte Entscheidungen, die die Gesundheitskosten nachhaltig reduzieren können. Dem gegenüber stehen Bedenken bezüglich Qualität und Aussagekraft der Untersuchungen, Datenschutz, Missbrauch und möglicherweise lebensverändernden Entscheidungen, die ungenügend informierte Konsumenten aufgrund unvollständiger oder fragwürdiger Informationen treffen können. Zusätzlich werden Folgekosten aufgrund unnötiger und teurer Nachuntersuchungen befürchtet. Das revidierte GUMG versucht mit der Unterteilung in die verschiedenen Kategorien ein Gleichgewicht zwischen dem Recht auf Freiheit und dem Schutz des Individuums zu erreichen.

5.3. Empfehlungen der GUMEK und der SGMG

Selbst wenn genetische Untersuchungen klinisch valide und nützliche Informationen bereitstellen, sind die Interpretation der Ergebnisse und das Ableiten von Konsequenzen alles andere als trivial. Zusammen mit einer adäquaten Fachberatung können solche Tests in Einzelfällen trotzdem positive Veränderungen anstossen, beispielsweise hin zu einer besseren Ernährung oder mehr Bewegung. Bisherige Untersuchungen zeigen, dass DtC-Tests durchaus einen Einfluss auf das Verhalten von Personen haben können. Konsumenten solcher Tests gaben bei Befragungen beispielsweise an, dass sie aufgrund der Ergebnisse sorgfältiger

über Ernährung und Bewegung nachgedacht haben. Mehrere Studien fanden jedoch nur mässig positive oder keine Unterschiede zwischen dem Ernährungs- oder Bewegungsverhalten von Konsumenten von entsprechenden Tests und dem Rest der Bevölkerung. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Betreuung durch eine Fachperson, die eine sinnvolle Lebensstiländerung durch geeignete Massnahmen unterstützen kann.

Die Eidgenössische Kommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK) und die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG) beurteilen DtC-Gentests ohne Beratung durch eine Fachperson als problematisch und risikoreich. Sie raten deshalb davon ab, von solchen Angeboten Gebrauch zu machen, und empfehlen, sich bei Fragen an eine Fachperson zu wenden.

Kapitel 6

Die Personalisierte Medizin aus ökonomischer Sicht

Die Gesundheitsökonomie hat eine zweifache Aufgabe: Zum einen untersucht sie mittels volkswirtschaftlicher Methoden das Verhalten der Akteure im Gesundheitswesen. Zum anderen bedient sich die Gesundheitsökonomie des Instruments der Kosten-Nutzen-Bewertungen. In Kosten-Nutzen-Bewertungen wird den Kostenunterschieden von Interventionen das Mehr oder Weniger an Nutzen gegenübergestellt. Das daraus resultierende inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis orientiert darüber, ob beispielsweise eine neue Intervention gegenüber einer Standardintervention als kosteneffektiv angesehen werden kann.

6.1. Vergleich von Nutzen und Kosten

Dank der Personalisierten Medizin können z. B. Krebstherapien heute sehr viel gezielter eingesetzt werden als früher (siehe Kap. 10); gleichzeitig sind sie aber auch in vielen Fällen sehr viel teurer geworden. Für diese Krebsmedikamente gilt, dass sie erst nach vorheriger Testung auf genetische Marker oder andere Eigenschaften eingesetzt werden, um ihre volle Wirkung bei Patientinnen zu entfalten. Derartige Interventionen der Personalisierten Medizin (inkl. Screenings oder genetischer Analysen) sind allerdings nach ihrem Nutzen und ihren Kosten ebenso heterogen wie beispielsweise präventive oder gesundheitsfördernde

Massnahmen, die von reinen Impfkampagnen bis zu umfangreichen Interventionen zur Steigerung der Bewegung in der Bevölkerung reichen können. Generelle Aussagen oder Hoffnungen, Prävention an sich oder Personalisierte Medizin an sich wären kosteneffektiv oder gar kostensparend, wie sie bisweilen von Befürwortern der Personalisierten Medizin getätigt werden, verbieten sich also.

Beispiel: Am Fall von Angelina Jolie (siehe Kap. 3) lässt sich verdeutlichen, wie anspruchsvoll gesundheitsökonomische Berechnungen sind. Falls nämlich der Brustkrebs durch die radikale invasive Massnahme tatsächlich vermieden wurde, resultiert daraus nicht nur ein Gewinn von Lebenszeit und Lebensqualität, sondern könnten dadurch auch zukünftige Kosten vermieden werden, die für die Behandlung eines fortgeschrittenen Brust- oder Eierstockkrebses entstanden wären. Gleichzeitig wird allerdings immer wieder davor gewarnt, dass eine Genanalyse unklare Resultate ergeben kann. Daraus folgt, dass es nicht immer eindeutige Entscheidungen gibt und dass deshalb gesundheitsökonomische Aussagen nicht auf Einzelfällen beruhen können.

6.2. Nachweis der Kosteneffektivität als Teil des Health Technology Assessment

Gesundheitsökonomie, allgemein gesprochen, hat eine zweifache Aufgabe: Zum einen untersucht sie mittels volkswirtschaftlicher Methoden das Verhalten der Akteure im Gesundheitswesen, z. B. auch die Nachfrage und Preisbildung von Arzneimitteln für Zielgruppen der Personalisierten Medizin. Zum anderen sollen Kosten-Nutzen-Bewertungen im Rahmen von Health Technology Assessment (HTA) ein Kriterium liefern, ob die Kosten einer Intervention den Nutzen wert sind, und Anhaltspunkte geben, zu welchem maximalen Preis Interventionen in einem Gesundheitssystem erstattet werden sollen. Diese sog. vierte Hürde, der Nachweis der Kosteneffektivität, ist in den skandinavischen Ländern, Grossbritannien und den Niederlanden integraler Bestandteil von Erstattungsentscheidungen. Dabei werden die mehr oder weniger expliziten Schwellenwerte (thresholds) in den genannten Ländern unterschiedlich stark normativ genutzt.

Für eine solche Bestimmung der Kosteneffektivität werden auf der Grundlage von Bewertungen des Nutzens, also des Effekts z. B. von Kombinationen von Tests und Arzneimitteln, Kosten für Therapien ermittelt. Gegenüber einem Standard werden der Zusatznutzen und die Zusatzkosten als inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) dargestellt,

spricht als Zuwachs bzw. Differenz. Als Nutzengrösse werden in vielen Ländern die qualitätsadjustierten Lebensjahre (Quality-Adjusted Life Years, QALYs) angewendet, da sie eine Zusammenschau von Lebenszeit und Lebensqualität in einer Einheit erlauben.

Beispiel: Vemurafenib (ZelborafTM), zugelassen 2011, ist ein Arzneimittel der Wahl für erwachsene Patientinnen mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. In der Schweiz würde eine Therapie mit Vemurafenib in der üblichen Dosis im Monat etwa 8000 CHF kosten. Eine norwegische Kosten-Nutzen-Bewertung von sieben neuen Arzneimitteln bei fortgeschrittenem malignem Melanom, darunter Vemurafenib (mit vergleichbaren Kosten für das Arzneimittel von etwa 9300 € pro Monat), kommt zum Ergebnis, dass keines dieser Arzneimittel zum Listenpreis in Norwegen kosteneffektiv wäre. Bei einem Zugewinn von 0,31 qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) müsste der Preis um 81 % gesenkt werden, damit die in Norwegen als angemessen geltende Zahlungsbereitschaft von 55 850 € pro QALY (Schwellenwert, threshold) erreicht würde.

Die Einschätzungen zur Kosten-Effektivität der Personalisierten Medizin reichen derzeit von der Erwartung namhafter Kostenersparnisse dank zielgerichteter Therapie bis zur Befürchtung eines explosionsartigen Anstiegs der Gesundheitsausgaben aufgrund der hohen Preise für die eingesetzten Arzneimittel (siehe Tab. 3).

Das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis allein sagt nur darüber etwas aus, ob eine Intervention gegenüber einer anderen gemessen an einem Schwellenwert kosteneffektiv ist. Wenn eine grosse Bevölkerungsgruppe eine solche Intervention benötigen würde, wäre der Budget Impact, die Auswirkung auf das Gesamtbudget, ebenfalls zu berücksichtigen. Möglicherweise wäre ein Gesundheitssystem aber mit der Erstattung von Interventionen im Rahmen der Personalisierten Medizin überfordert.

6.3. Methodische Herausforderungen

Derzeit werden methodische Herausforderungen diskutiert, die bei der gesundheitsökonomischen Bewertung der Personalisierten Medizin auftreten können. So findet man bei einer DNA-Sequenzierung auch Genveränderungen mit unklarer Bedeutung oder mit unterschiedlicher Penetranz. Wenn dann mehrere Tests hintereinandergeschaltet werden müssen, vergrössert sich die Unsicherheit, da Testergebnisse immer falsch-positive und falsch-negative Befunde nach sich ziehen. Wenn man diese Ergebnisse in gesundheitsökonomische Modelle überführt, erfordert dies komplexe Unsicherheitsanalysen. Die finanziellen Auswirkungen und die Kosteneffektivität können also nur für jede Massnahme und jede Zielgruppe isoliert abgeschätzt werden; umfassende gesundheitsökonomische Aussagen sind im Moment noch nicht möglich.

Tabelle 3: Mögliche Auswirkungen der Personalisierten Medizin auf die Kosten

Kostenerhöhungen:	<ul style="list-style-type: none"> - Erweiterte Patientenpopulation für Medikamente (z. B. durch Screening und Prävention) - Notwendigkeit verstärkter Massnahmen zum Schutz der Privatsphäre - Zusätzliche Kosten für richtig- und falsch-positive Patienten - Erhöhung der Ausgaben für Diagnostik - Erweiterter Patentschutz für Produkte, die sich aus Test- und Therapiekombinationen ergeben
Kostensenkungen:	<ul style="list-style-type: none"> - Geringere Anzahl notwendiger Behandlungen - Bessere Gesundheitsresultate bei behandelten Patienten - Verbesserung der Therapietreue (Adherence) - Verzicht auf Anwendung von (teuren) Medikamenten bei Non-Respondern - Reduzierung der Kosten durch vorhersehbare Nebenwirkungen

Quelle: Faulkner E. et al.: Challenges in the development and reimbursement of Personalized Medicine – payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research. Value in Health 2012.

II Medizinische und gesundheitsrelevante Aspekte der Personalisierten Medizin

Kapitel 7

Medizinische Genetik

Als «Genom» bezeichnet man die Gesamtheit der Gene, d. h. der vererbaren Informationen eines Lebewesens, die in einer doppelsträngigen Helixstruktur aus Desoxyribonukleinsäure (DNA) niedergelegt sind. Die DNA besteht aus vier unterschiedlichen Nukleotiden, die jeweils eine der vier organischen Basen Adenin, Cytosin, Guanin oder Thymin enthalten. Die Abfolge dieser Basen wird als Sequenz bezeichnet und bestimmt u. a. den Bauplan der Proteine.

7.1. Anatomie des Genoms

Beim *zellulären Genom* des Menschen handelt es sich um eine lange Reihe von DNA-Molekülen, die Informationen für das Leben jeder einzelnen Zelle und des gesamten Körpers enthalten. Man könnte diese als Informationstext betrachten, der aus nur 4 chemischen Buchstaben besteht: den 4 Nukleotiden A, C, G und T. Die Gesamtlänge des Genoms beläuft sich auf annähernd 3,1 Milliarden Nukleotide, und jede somatische Zelle des Menschen enthält 2 Kopien dieses Genoms. Das Genom wird darüber hinaus in Chromosomen unterteilt: Bei den Chromosomen 1 bis 22 handelt es sich um sog. Autosomen und bei Chromosom 23 um Geschlechtschromosomen (XX bei der Frau und XY beim Mann). Die Chromosomen sind unterschiedlich gross. Ihre Grösse reicht von etwa 250 Millionen Nukleotiden bei Chromosom 1 bis 47 Millionen Nukleotiden bei Chromosom 21.

Das Genom enthält folgende Elemente

- proteincodierende Gene, die zu RNA transkribiert und danach in Proteine übersetzt werden;
- Pseudogene (evolutionär tote Gene);
- nichtcodierende Gene, die zu RNA transkribiert, aber nicht in Proteine übersetzt werden;
- regulatorische und andere funktionale Elemente;
- evolutionär konservierte Elemente, die in den genannten Kategorien nicht enthalten, aber wahrscheinlich funktional sind;
- repetitive Elemente;
- intragene Sequenzen unbekannter Funktion.

Ausserdem enthält das Genom Regionen für die Integrität der Chromosomen wie Zentromere und Telomere. Ein erheblicher Anteil des menschlichen Genoms liegt in duplizierter Form vor; rund 5 % des Genoms sind in ein und demselben Chromosom dupliziert (intrachromosomale segmentale Duplikationen) und 5 % auf verschiedenen Chromosomen (interchromosomale segmentale Duplikationen).

In der aktuellen GENCODE-Ausgabe zur Erfassung des Genominhalts (GENCODE version 29) werden 19940 proteincodierende Gene aufgeführt. Die Anzahl von Pseudogenen beträgt 14 729. Es existieren 16'066 lange nichtcodierende RNA-Gene und 2577 kurze (weniger als 200 Nukleotide) nichtcodierende RNA-Gene. Die repetitiven Elemente machen etwa 45 % des menschlichen Genoms aus. Alle diese unterschiedlichen Bestandteile des Genoms können bei Erkrankungen des Menschen, aber auch bei verschiedenen Merkmalen und phänotypischen Eigenschaften eine Rolle spielen. Die funktionale Charakterisierung der einzelnen Bestandteile des Genoms ist von entscheidender Bedeutung, um die Rolle der einzelnen Nukleotide bei Gesundheit und Krankheit zu verstehen.

Das Genom enthält auch Regionen für die Regulation der Transkription. Diese umfassen Promoter, Enhancer, Silencer und Locus-Kontrollregionen. Diese regulatorischen Elemente, möglicherweise mehr als 1 Million an der Zahl, sind wichtig für die Funktion des Genoms und spielen auch bei Erkrankungen des Menschen eine Rolle.

In menschlichen Zellen, innerhalb der Mitochondrien des Zytoplasmas, befindet sich darüber hinaus das ringförmige *mitochondriale Genom* (mtDNA). Die mtDNA besitzt eine Länge von 16 568 Nukleotiden und codiert für 13 proteincodierende Gene. Die mtDNA-codierten Gene sind allesamt für die oxidative Phosphorylierung und die Energiegewinnung in den Zellen von wesentlicher Bedeutung. Jede Zelle besitzt Tausende (10^3 bis 10^4) mitochondrialer DNA-Kopien. Die menschliche mtDNA weist eine etwa 20fach höhere Mutationsrate auf als die zelluläre DNA. Die mtDNA wird nur von der Mutter vererbt. Pathogene Varianten im menschlichen mitochondrialen Genom führen zur Ausprägung verschiedenster Erkrankungen mit sehr variablem Phänotyp.

7.2. Variabilität des Genoms

Das menschliche Genom ist polymorph, d.h., bei verschiedenen Individuen existieren viele Varianten der DNA-Sequenz. Diese Varianten bilden die molekulare Grundlage der genetischen Individualität jedes Menschen, und sie sind das Ergebnis der evolutionären Entwicklung. Darüber hinaus ist diese Variabilität die Ursache für unterschiedliche Ausprägungen von Krankheiten oder schafft die Voraussetzung für häufige komplexe multifaktorielle Phänotypen und Merkmale.

Bei der Mehrzahl der DNA-Varianten handelt es sich um Einzelnukleotid-Substitutionen, bekannt als SNP oder SNV (Single Nucleotide Polymorphisms or Variants). Diese polymorphen Stellen sind durch zwei alternative Allele bei einem Individuum gekennzeichnet. Zwischen zwei zufällig ausgewählten haploiden Genomen in der Bevölkerung wird im Mittel von 1 SNV in ~ 1000 Nukleotiden ausgegangen (0,1 %); demnach unterscheiden sich zwei haploide Genome durchschnittlich in $\sim 3\,000\,000$ SNVs. Viele dieser SNVs kommen in der Bevölkerung recht häufig vor. Eine häufige SNV zeichnet sich durch eine sog. «Minor Allele Frequency» (MAF) von mehr als 5 % aus. Darüber hinaus existiert eine grosse Anzahl von seltenen (MAF $< 1\%$) oder nahezu seltenen (MAF 1–5 %) SNVs mit unterschiedlicher Häufigkeit in verschiedenen Populationen. Die Katalogisierung von mehreren hundert Millionen SNVs in verschiedenen Bevölkerungen ist ein laufendes Projekt, das praktische Konsequenzen für die Zuordnung der genomischen zur phänotypischen Variabilität besitzt.

Im Fall einer zufälligen Assoziation von zwei (oder mehr) polymorphen Loci spricht man von einem Zustand des Kopplungsgleichgewichts; besteht dagegen zwischen zwei (oder mehr) polymorphen Loci keine zufällige Assoziation, so handelt es sich um einen Zustand des Kopplungsungleichgewichts (Linkage Disequilibrium, LD).

Eine weitere häufige Form der polymorphen Variation beruht auf einer unterschiedlichen Anzahl von wiederholten kurzen Sequenzen (Short Sequence Repeats, SSRs). Am häufigsten sind 2-Nukleotid-Wiederholungen, es können aber auch 3-, 4- oder 5-Nukleotid-Wiederholungen vorliegen.

Als Kopienzahlvarianten (Copy Number Variants, CNVs) bezeichnet man umfangreiche Strukturvarianten, bei denen Tandemsequenzen von wenigen bis hunderten Kilobasen oder Megabasen in unterschiedlicher Kopienzahl vorliegen. Diese polymorphen Varianten beinhalten eine Vielzahl von Duplikationen und Deletionen. Es wurde geschätzt, dass sich ungefähr 0,78 % des Zwei-Haploid-Genoms hinsichtlich der Kopienzahlvarianten unterscheiden.

Weitere und seltenere Varianten bestehen in Insertionen, Inversionen und gemischten Polymorphismen (z.B. SNVs innerhalb der wiederholten Einheiten von SSRs).

Diese Varianten bilden die molekulare Basis der genetischen Individualität. Es gibt keine zwei Individuen mit identischem Genom, ausgenommen monozygote (eineiige) Zwillinge; diese können sich allerdings in nach der Trennung entstandenen postzygotischen Varianten sowie im mitochondrialen Genom unterscheiden. Manche Varianten sind für die schweren monogenen Krankheiten verantwortlich, während andere zur allgemeinen phänotypischen Variabilität und zum unterschiedlichen Risiko von häufigen komplexen Krankheiten beitragen.

7.3. Pathogene Varianten im Genom

Mit Stand vom 1. November 2018 beläuft sich die Anzahl von Genen mit bekannten *pathogenen Varianten*, die genetische Erkrankungen verursachen oder für diese prädisponieren, auf 4194; diese Zahl entspricht jedoch nur 21 % der geschätzten Zahl von menschlichen proteincodierenden Genen. In den nächsten 20 Jahren kann mit einer Fülle von Entdeckungen gerechnet werden, die unser Verständnis der molekularen Pathophysiologie von genetischen Erkrankungen weiter vertiefen werden.

Es existieren drei Datenbanken, in denen pathogene Varianten im menschlichen Genom erfasst werden. Die erste ist die MIM (die historische Datenbank Mendelian Inheritance in Man, www.omim.org), die von Victor McKusick ins Leben gerufen wurde und alle mit Krankheiten assoziierten Gene katalogisiert, jedoch nur repräsentative pathogene Mutationen je Gen enthält. Die zweite, hinsichtlich pathogener Genvarianten umfassendere und professionell kurierte Datenbank ist die kommerzielle HGMD (Human Gene Mutation Database, www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php); die Abb. 2 zeigt die verschiedenen Arten der 224'642 bekannten humanen pathogenen Varianten in der HGMD. Die dritte Datenbank ist die öffentliche ClinVar (ncbi.nlm.nih.gov/clinvar). Diese beinhaltet auch

(wahrscheinlich) nicht krankheitsrelevante oder unklare seltene Varianten sowie eine Klassifizierung der Varianten in 5 Kategorien. In dieser Datenbank gibt es 461 471 Varianten mit Interpretation. Die Klassifikation der Varianten bezüglich ihrer phänotypischen Relevanz lautet wie folgt: Klasse 1 gutartig, Klasse 2 wahrscheinlich gutartig, Klasse 3 Variante unbekannter Signifikanz (VUS), Klasse 4 wahrscheinlich pathogen, Klasse 5 pathogen.

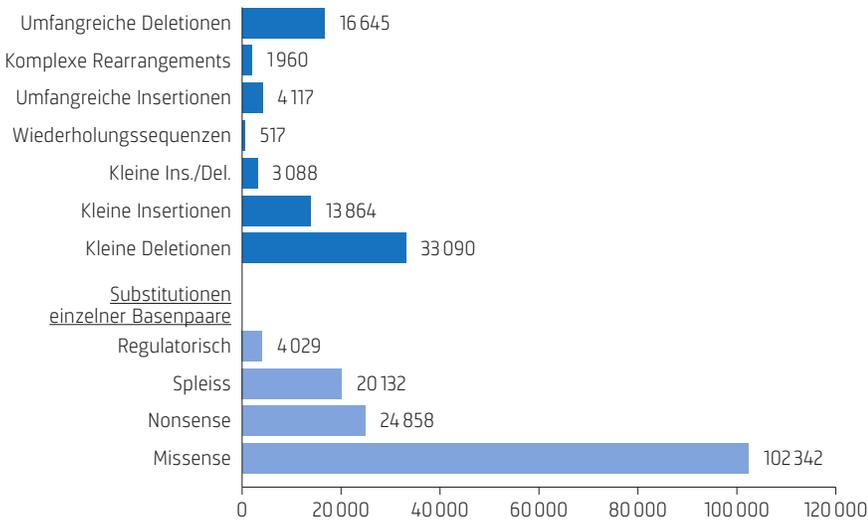


Abbildung 2: In der HGMD geführte humane pathogene Genvarianten mit Stand vom 13. Juli 2018.

7.3.1. Einzelnukleotid-Substitutionen

Einzelnukleotid-Substitutionen machen die Mehrzahl (67 %) der bis heute bekannten pathogenen Mutationen aus. Die häufigste ist die Transition von C zu T. Bemerkenswerterweise wird C vor einem G gewöhnlich am fünften Kohlenstoffatom methyliert, und das resultierende 5-Methylcytosin kann spontan zu T deaminiert werden. Die Mutabilität von CG-Dinukleotiden ist 20-mal höher als die von anderen Dinukleotiden des Genoms und trägt wesentlich zu den Krankheitsphänotypen beim Menschen bei.

7.3.2. Kleine Insertionen/Deletionen (Indels)

Kleine Insertionen und Deletionen von bis zu 20 Nukleotiden sind ebenfalls eine recht häufige Ursache von Erbkrankheiten beim Menschen. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um die Insertion (Einfügung) oder Deletion (Verlust) von nur einem Nukleotid. Die meisten sogenannten kleinen Indels betreffen Regionen, die direkte Wiederholungseinheiten von 2 oder mehr Nukleotiden enthalten. Der plausibelste zugrunde liegende Mechanismus bei kleinen Indels ist die Fehlpaarung (slipped mispairing), vermittelt durch direkte Wiederholungseinheiten während der Replikation.

7.3.3. Expansion von Trinukleotid- und anderen Wiederholungseinheiten

Ein weiterer Mechanismus von genetischen Mutationen beim Menschen, die Erbkrankheiten verursachen, ist die Instabilität von bestimmten Trinukleotid-Wiederholungseinheiten (triplet repeats) und deren Auswirkung auf umgebende Gene. Eine starke Expansion von Trinukleotiden ruft eine Krankheit hervor, während eine moderate Expansion, auch «Prämutation» genannt, mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer weiteren Expansion (Instabilität) und einer entsprechenden Ausbildung von krankheitsassoziierten Allelen (Vollmutation) in folgenden Generationen verknüpft ist. Beispiele für solche Krankheiten sind Fragiles-X-Syndrom (OMIM 309550), M. Huntington (OMIM 143100), myotone Dystrophie (OMIM 605377), spinocerebelläre Ataxie (OMIM 164400, 601517, 607047) sowie Friedreich-Ataxie (OMIM 606829).

7.3.4. Grössere Deletionen und Duplikationen

Umfangreichere Deletionen und Duplikationen ganzer Exone sind für ~5 % der molekularen Defekte bei Mendelschen Phänotypen (siehe unten) verantwortlich. Ihre Häufigkeit hängt jedoch von der genetischen Zusammensetzung eines Locus ab.

Eine Fehlpaarung homologer Sequenzen während der Meiose und eine ungleiche Rekombination sind die häufigsten Gründe für das Auftreten von grösseren Deletionen oder Duplikationen. Typische Beispiele sind im Fall der Alpha-Globin-Gene (HBA) die Alpha-Thalassämie (OMIM 141800) und im Fall der SMN-Gene die spinale Muskelatrophie (OMIM 253300).

Zahlreiche häufige genetische Krankheiten sind das Ergebnis von sehr umfangreichen Deletionen oder Duplikationen von mehr als 1 Mb, die durch ein ungleiches Crossover von homologen Sequenzen verursacht werden und als Mikrodeletionen oder -duplikationen oder generell als Kopienzahlvarianten bezeichnet werden. Diese Erkrankungen umfassen z. B. Steroid-Sulfatase-Mangel

(OMIM 308100); Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung 1A (OMIM 118220); hereditäre Neuropathie (OMIM 162500); Neurofibromatose Typ 1 (OMIM 162200); Williams-Beuren-Syndrom (OMIM 194050); Smith-Magenis-Syndrom (OMIM 182290); VCFS, velokardiofaziales Syndrom (OMIM 192430); Prader-Willi-Syndrom (OMIM 176270); Angelman-Syndrom (OMIM 105830) u. v. a.

7.3.5. Weitere Mutationsmechanismen

Es gibt noch weitere Mutationsmechanismen, wie z. B.

- grosse Insertionen über Retrotranspositionen;
- grosse Insertionen von repetitiven und sonstigen Sequenzen;
- Inversionen (wie die grosse Inversion des F8-Gens, auf die 45 % der schweren Hämophilie-A-Fälle zurückzuführen sind).

7.4. Genetische Krankheiten: allgemeine Prinzipien

Die Vielzahl der heute bekannten pathogenen Varianten und deren Kausalzusammenhang mit den verschiedenen Phänotypen erlauben die Formulierung der folgenden «allgemeinen Prinzipien»:

7.4.1. Genetische und allelische Heterogenität

Genetische Heterogenität (auch als nicht allelische Heterogenität bekannt) bezeichnet eine Situation, in der pathogene Varianten in verschiedenen Genen den gleichen Phänotyp verursachen können. So führen beispielsweise Varianten im TSC1-Gen auf Chromosom 9 oder Varianten im TSC2-Gen auf Chromosom 16 zur dominanten Erkrankung tuberöse Sklerose. Die Retinitis pigmentosa wurde bisher mit pathogenen Varianten in mehr als 60 verschiedenen Genen in verschiedenen Familien in Zusammenhang gebracht, und die Liste wird immer länger.

Allelische Heterogenität bezeichnet eine Situation, in der verschiedene pathogene Varianten im gleichen Gen zur Ausbildung des gleichen Phänotyps führen. So können zum Beispiel Missense-, Nonsense-, Spleiss- und Deletionsmutationen im BRCA1-Gen erblichen Brustkrebs verursachen.

Pathogene Varianten in einem Gen können für mehr als eine Krankheit verantwortlich sein; beispielsweise verursachen verschiedene pathogene Varianten im HBB-Gen Beta-Thalassämie, Sichelzellerkrankung und Methämoglobinämie. In einer Untersuchung von 1014 Genen, die Krankheiten verursachen können,

wurden 165 Gene mit zwei Erkrankungen, 52 Gene mit drei Erkrankungen, 24 Gene mit vier Erkrankungen und 19 Gene mit fünf oder mehr Erkrankungen in Verbindung gebracht.

Verschiedene Varianten in einem Gen können dominante und rezessive Formen der gleichen Erkrankung auslösen. Das von-Willebrand-Syndrom ist eine relativ häufige, monogene Blutgerinnungsstörung, hervorgerufen durch einen Mangel oder Defekt des sogenannten von-Willebrand-Faktors (vWF). Ein Teil der pathogenen Varianten im vWF-Gen, üblicherweise Nullallele wie Deletionen, Nonsense-Codons oder Frameshift-Varianten, verursachen einen rezessiven vWF-Mangel; andere Varianten (überwiegend Missense-Substitutionen) sind dagegen mit einem dominanten vWF-Mangel assoziiert (OMIM 193400).

7.4.2. Penetranz

Penetranz bezeichnet den Anteil von Individuen mit pathogenen Mutationen, die den Phänotyp ausbilden. Die Penetranz reicht von 0 bis 1. Varianten mit hoher Penetranz verursachen monogene Krankheiten. Als Beispiel für eine volle Penetranz (alle Individuen mit der pathogenen Mutation bilden den Krankheitsphänotyp aus) sei hier die Achondroplasie genannt, eine dominante Skelettdysplasie, gewöhnlich infolge einer Einzelnukleotid-Substitution im FGFR3-Gen, die zur Mutation Gly380Arg führt (OMIM 134934). Pathogene Varianten im BRCA1-Gen besitzen eine Penetranz von $\sim 0,7$, da nur 70 % der Frauen mit diesen Varianten im Lauf ihres Lebens an Brustkrebs erkranken (OMIM 113705). DNA-Varianten mit niedriger Penetranz können bei multifaktoriellen Phänotypen eine Rolle spielen. Ein lehrreiches Beispiel sind die verschiedenen Allele der Apolipoprotein-E-Homozygotie, wobei das ApoE4-Allel (mit R112 und R158) bei Europäern das Risiko, an der Spätform des M. Alzheimer zu erkranken, gegenüber der Gesamtbevölkerung um das 15fache erhöht.

Die Penetranz ist wahrscheinlich das Ergebnis des genetischen Hintergrunds der individuellen Genome und der zufällig ablaufenden Ereignisse in somatischen Zellen.

7.4.3. Modifikation des Phänotyps

Die Ausprägung des resultierenden Phänotyps einer bestimmten pathogenen Variante ist oftmals nicht vorhersagbar, da der Phänotyp von mehreren verschiedenen Faktoren beeinflusst und modifiziert wird. Bei diesen Faktoren handelt es sich wahrscheinlich um die Umwelt sowie um individuelle genetische Varianten.

Das beste Beispiel einer *umweltbedingten* Modifikation des Phänotyps ist die Phenylketonurie (PKU; OMIM 261600), eine rezessive Erkrankung aufgrund pathogener Varianten des PAH-Gens. Diese Erkrankung tritt auf, wenn der Betroffene eine normale, Phenylalanin enthaltende Ernährung erhält. Im Fall einer phenylalaninfreien Ernährung hingegen verläuft die Entwicklung normal und die Krankheit tritt im Wesentlichen nicht auf. Daher kann die PKU sowohl als genetisch bedingt als auch als umweltbedingt betrachtet werden.

Ein lehrreiches Beispiel für die Modifikation des Phänotyps aufgrund einer *individuellen genetischen Variante* ist die Sichelzellerkrankung. Eine Homozygotie für Glu6Val im HBB-Gen führt zu der häufigen rezessiven Sichelzellerkrankung. Diese Erkrankung kommt unter anderem in Afrika und Nahost vor, allerdings ist der Phänotyp in Saudi-Arabien leichter ausgeprägt. Der Grund dafür besteht darin, dass das Genom der Menschen in dieser Region eine Variante im benachbarten Gammaglobulin-Gen aufweist, die zu einer erhöhten Bildung des Gammaglobulin-Proteins führt. Bei diesen Menschen mit Sichelzellerkrankung enthält das Hämoglobin nicht nur HbS, sondern auch HbF; dies wiederum führt zu einer deutlich leichteren Ausprägung des Sichelzell-Phänotyps.

7.4.4. De-novo-Mutationen

Bei jeder DNA-Replikation treten frische De-novo-Mutationen auf. Die Häufigkeit bei jeder DNA-Replikation wird auf 10^{-8} pro Nukleotid und Generation geschätzt. Daher ist bei einem Genom mit 3×10^9 Nukleotiden mit 30–50 neuen Mutationen pro haploidem Genom zu rechnen, während im Fall des Exoms ungefähr 1 De-novo-Mutation innerhalb der proteincodierenden Gene zu erwarten ist. Manche dieser neuen Mutationen können pathogen sein. Die meisten pathogenen De-novo-Mutationen entwickeln sich im Zuge der paternalen Gametogenese, da in der paternalen im Gegensatz zur maternalen Gametogenese wesentlich mehr DNA-Replikationen stattfinden. De-novo-Mutationen sind für zahlreiche autosomal-dominante Erkrankungen verantwortlich, insbesondere in sporadischen Fällen. Bei diesen Erkrankungen steigt die Möglichkeit von De-novo-Mutationen mit dem Alter des Vaters. Dies wurde klassischerweise bei Neurofibromatose (OMIM 162200) und Achondroplasie (OMIM 100800) beobachtet; die aktuelle Exom-Sequenzierung einer Vielzahl von Fällen mit sporadischer intellektueller Behinderung hat gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Fälle auf De-novo-Mutationen zurückzuführen ist, die zur Ausbildung einer pathogenen Variante führen.

7.4.5. Variable Expressivität

Mit diesem Begriff wird die Tatsache beschrieben, dass verschiedene betroffene Individuen nur ein bestimmtes Merkmal einer Erkrankung (partieller Phänotyp) und jedes Merkmal in unterschiedlicher Ausprägung aufweisen können. So kann sich beispielsweise die Neurofibromatose (OMIM 162200) in Form von Hautläsionen, Hamartomen der Iris, Neurofibromen, Optikus-Gliomen, Lernschwierigkeiten oder einer Entwicklung anderer Tumoren manifestieren. Manche Betroffene weisen lediglich Café-au-lait-Flecken der Haut auf, wohingegen sich bei anderen multiple entstellende Neurofibrome und andere schwere Manifestationen ausbilden können.

7.4.6. Spätes Einsetzen der Symptome

Manche genetischen Krankheiten treten erst spät im Leben in Erscheinung, etwa weit in der fünften oder sechsten Lebensdekade (d. h. nach dem reproduktionsfähigen Alter). Beispielsweise verläuft M. Huntington (OMIM 143100) in den ersten vier oder fünf Lebensdekaden symptomfrei, was die Risikoabschätzung allein aufgrund des Stammbaums erschwert.

7.4.7. Keimbahnmosaik

Mit Mosaik wird ein Zustand bezeichnet, bei dem in ein und demselben Individuum zwei genetisch unterschiedliche Zelllinien vorkommen. Falls dieser Zustand in den Gameten vorliegt, spricht man von einem Keimbahnmosaik. In diesem Fall kann ein nicht betroffener Elternteil pathogene dominante Allele an mehr als eine Nachkommenschaft weitervererben. Der Stammbaum ähnelt dem einer rezessiven Krankheit, doch ist der Phänotyp auf ein dominantes Allel zurückzuführen. Der Mosaizismus stellt eine erhebliche Quelle von Unsicherheiten und Verwirrung bei der Interpretation von Stammbäumen und in der genetischen Beratung dar.

7.4.8. Somatisches Mosaik

Bei einem Mosaizismus in somatischen Zellen sind De-novo-Mutationen in Zellteilungen nach Entwicklung der Zygote aufgetreten. Bei allen Krebsformen liegen zahlreiche somatische Mutationen in den betroffenen Zellen vor. Aber auch andere Erkrankungen als Krebs können auf somatische Mutationen zurückzuführen sein. Ein eindruckliches Beispiel ist das Proteus-Syndrom, das durch einen Überwuchs von Knochen, Haut und anderen Geweben gekennzeichnet ist (OMIM 176920). Dieses Syndrom beruht auf einer somatischen Mutation im AKT1-Gen, die zu einem Mosaizismus führt, d. h. einer Mischung von Zellen mit und ohne die pathogene Variante. Zellen und Gewebe mit der pathogenen Variante weisen den lokal begrenzten Phänotyp auf. Genetiker haben die Hypo-

these aufgestellt, dass mehrere andere Erkrankungen, insbesondere solche mit spätem Einsetzen und unklarem Vererbungsmuster, auf somatische Mutationen und Mosaizismus zurückzuführen sein könnten.

7.5. Genetische Erkrankungen: Kategorien

Bei genetischen Krankheiten handelt es sich um Krankheiten, die auf eine pathogene Variation des Genoms zurückzuführen sind. Die Kategorisierung erfolgte klassischerweise auf Grundlage des Erbgangs (monogen versus oligogen versus multifaktoriell, komplex, polygen). Eine andere Möglichkeit besteht in der Kategorisierung nach Grösse der Genom-Anomalie (chromosomal oder Punktmutationen). Eine weitere Art der Kategorisierung besteht darin, somatische genetische Erkrankungen, die alle Krebsformen umfassen, von genetischen Erkrankungen zu unterscheiden, die die Keimbahn betreffen.

Schätzungen zufolge liegen pro 1000 Personen 4–14 monogene Phänotypen, 7 Chromosomenanomalien und 600 multifaktorielle komplexe Erkrankungen mit starker genetischer Prädisposition vor.

7.5.1. Monogene/Mendelsche Krankheiten

Diese Erkrankungen und Merkmale werden durch eine pathogene Variante mit starkem Einfluss in einem Gen oder einem funktionalen genomischen Element verursacht, weshalb ihre Vererbung der Spaltungs- und Unabhängigkeitsregel von Gregor Mendel folgt. Diese Erkrankungen sind durch mehrere erkennbare Vererbungsmuster gekennzeichnet.

Autosomal-dominant. Eine Erkrankung oder ein Merkmal ist dominant, wenn es sich im heterozygoten Zustand manifestiert. Daher führt eine pathogene Mutation in einem der beiden Allele eines autosomalen Locus bereits zur Ausbildung eines Phänotyps. In Abb. 3 ist ein Stammbaum mit dominanter Übertragung eines Phänotyps dargestellt.

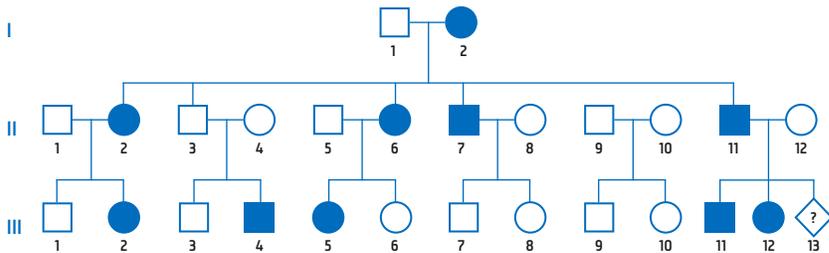


Abbildung 3: Stammbaum mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster.

Eine autosomal-dominante Vererbung ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Ein vertikales Vererbungsmuster, wobei mehrere Generationen betroffen sind.
- Männer und Frauen sind gleichermassen betroffen und übertragen den Phänotyp mit gleich hoher Wahrscheinlichkeit weiter.
- Jede betroffene Person hat einen betroffenen Elternteil. Allerdings sind viele dominante Phänotypen auf in der Keimbahn neu entstandene (*de novo*) pathogene Mutationen zurückzuführen, weshalb ein Betroffener auch der erste und einzige in seiner Familie sein kann.
- Häufig liegt eine reduzierte Penetranz vor (z. B. Individuum II-3 im Stammbaum sollte das mutierte Gen tragen, zeigt aber nicht den Phänotyp; zum Thema Penetranz siehe weitere Ausführungen unten).
- Jedes Kind einer betroffenen Person ist (bei vollständiger Penetranz) mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % betroffen.
- Eine Vererbung von männlich zu männlich ist möglich (im Gegensatz zu den X-chromosomalen Krankheiten).

Zu den autosomal-dominanten Krankheiten zählen z. B. Neurofibromatose (OMIM 162200), M. Huntington (OMIM 143100), Achondroplasie (OMIM 10080), Marfan-Syndrom (OMIM 154700), polyzystische Nierenerkrankung (OMIM 173900) und familiäre Hypercholesterinämie (OMIM 143890).

Autosomal-rezessiv. Eine Krankheit oder ein Merkmal ist rezessiv, wenn sie/es sich ausbildet, wenn beide Allele eines autosomalen Locus pathogene Varianten enthalten. In Abb. 4 ist ein Stammbaum mit rezessiver Übertragung dargestellt.

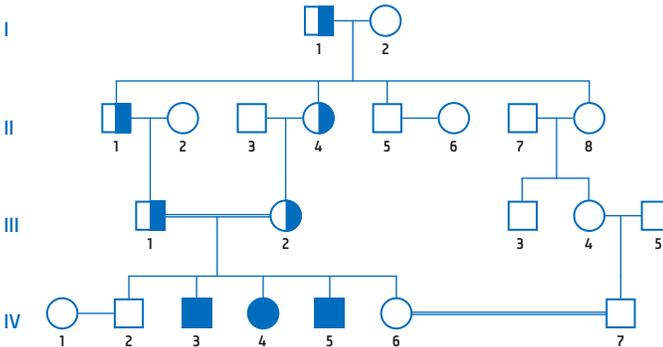


Abbildung 4: Stammbaum mit autosomal-rezessivem Vererbungsmuster.

Eine autosomal-rezessive Vererbung ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Die Eltern von betroffenen Menschen sind gewöhnlich nicht betroffen («horizontales» Muster), sind aber heterozygote Träger einer pathogenen Variante.
- Männer und Frauen sind in der Regel gleichermaßen betroffen.

Die Nachkommen zweier heterozygoter Elternteile tragen ein Risiko von 25 %, betroffen zu sein; ein Risiko von 50 %, ein Träger zu sein; ein Risiko von 25 %, kein Träger zu sein. 2/3 der nicht betroffenen Nachkommen sind Träger.

Beispiele für autosomal-rezessive Erkrankungen sind Sichelzellanämie (OMIM 603903), Beta- und Alpha-Thalassämie (OMIM 141900,141800), Mukoviszidose (OMIM 219700), Phenylketonurie (OMIM 261600) und Friedreich-Ataxie (OMIM 229300).

Eine Blutsverwandtschaft, d.h. eine Eheschliessung unter engen Verwandten wie Cousins und Cousinen ersten Grades, liegt bei etwa 10 % der menschlichen Populationen vor und erhöht das Risiko autosomal-rezessiver Erkrankungen. Dies liegt daran, dass verwandte Individuen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit gemeinsame mutierte Allele tragen als zwei zufällig ausgewählte Individuen der Population.

Häufige autosomal-rezessive Erkrankungen sind in der Regel das Ergebnis eines Selektionsvorteils der heterozygoten Träger. Die Sichelzellerkrankung zum Beispiel kommt in Subsahara-Afrika häufig vor, da heterozygote Träger relativ resistent sind gegen Infektionen durch den Malaria-Parasiten *Plasmodium falciparum*. Daher kommt es in Gegenden der Welt, in denen Malaria endemisch ist (oder war), zu einer Zunahme der heterozygoten Personen. In der Folge steigt auch die Häufigkeit der betroffenen Individuen. In einigen Gegenden beläuft sich die Häufigkeit von Trägern auf bis zu 30 % der Bevölkerung.

Die Häufigkeit von bestimmten rezessiven Erkrankungen kann in den einzelnen Populationen unterschiedlich ausfallen. Die Gründe hierfür bestehen im Selektionsvorteil und der oben erwähnten Blutsverwandtschaft. Ein weiterer Grund ist der Gründereffekt. Wenn eine Population, unabhängig von ihrer heutigen Grösse, von einer kleinen Zahl von «Gründern» abstammt oder einen «Flaschenhals» durchlaufen hat, d. h. nur wenige Individuen zur nächsten Generation beigetragen haben, ist es wahrscheinlich, dass rezessive Allele, die bei den Gründern vorlagen, mit hoher Häufigkeit in einer modernen Population vorliegen. Einige krankheitsverursachende Varianten kommen in bestimmten ethnischen Gruppen häufig vor. Beispiele umfassen M. Tay-Sachs (OMIM 272800) und M. Gaucher (OMIM 230800) bei aschkenasischen Juden, diastrophe Dysplasie (OMIM 222600) und progressive Myoklonusepilepsie (OMIM 254800) bei Finnen, Bardet-Biedl-Syndrom (OMIM 209900) bei Beduinen, Ellis-Van-Crevelde-Syndrom (OMIM 225500) bei Amish in Pennsylvania.

X-chromosomal-rezessiv. Hierbei handelt es sich um eine Krankheit oder ein Merkmal, bei der/dem die rezessive pathogene Variante auf dem X-Chromosom lokalisiert ist.

Eine X-chromosomal-rezessive Vererbung ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Männer sind betroffen, Frauen können Trägerinnen sein.
- Betroffene Männer sind über weibliche Trägerinnen verwandt.
- Eine Vererbung von männlich zu männlich kommt nicht vor.
- Nicht betroffene Männer vererben nicht.
- Alle Töchter betroffener Männer sind Trägerinnen.

X-chromosomal-rezessive Erkrankungen umfassen z.B. Hämophilie A und B (OMIM 306700, 306900), Muskeldystrophie Duchenne (OMIM 310200), Agammaglobulinämie Typ Bruton (OMIM 306400), Hunter-Syndrom (OMIM 309900) und mehrere Formen der X-chromosomalen mentalen Retardierung.

X-chromosomal-dominant. Bei diesen Erkrankungen ist die pathogene Variante des X-Chromosoms dominant.

Ein X-chromosomal-dominanter Erbgang ist durch sehr ähnliche Merkmale gekennzeichnet wie der autosomal-dominante, mit der Ausnahme, dass alle Töchter betroffener Väter ebenfalls betroffen sind, nicht aber die Söhne. Bei Frauen zeigt sich häufig ein leichter und variablerer Verlauf als bei Männern. Beispiele umfassen Chondrodysplasia punctata (OMIM 302960) und hypophosphatämische Rachitis (OMIM 307800). Die männliche Letalität kann X-chromosomale Stammbäume verkomplizieren. Ein Beispiel ist die Incontinentia pigmenti (OMIM 308300). Die Stammbäume enthalten nur Betroffene weiblichen Geschlechts, während Betroffene männlichen Geschlechts intrauterin versterben.

Y-chromosomal. Bei diesen Stammbäumen befindet sich die pathogene Variante in der nicht pseudoautosomalen Region des Y-Chromosoms.

Dieser Erbgang ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Nur Männer sind betroffen.
- Alle Söhne eines betroffenen Vaters sind betroffen.
- Übertragung von männlich zu männlich.
- Vertikales Vererbungsmuster.

Da sich auf dem Y-Chromosom nur etwa 50 Gene befinden, existieren nicht viele Y-chromosomale Erkrankungen mit anderen Symptomen als Unfruchtbarkeit. Ein Beispiel für eine Y-chromosomale Erkrankung ist die nichtobstruktive Azoospermie (OMIM 415000).

7.5.2. Mitochondriale Krankheiten

Pathogene Varianten im kleinen mitochondrialen Genom sind die Ursache von Erkrankungen mit einem mitochondrialen Vererbungsmuster. In Abb. 5 ist ein Stammbaum mit dieser Form der Vererbung dargestellt.

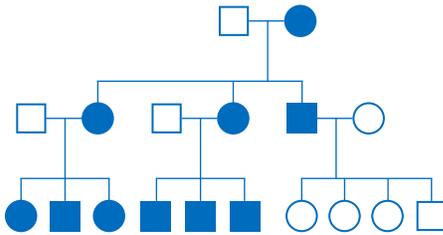


Abbildung 5: Stammbaum mit mitochondrialem Erbgang.

Der mitochondriale Erbgang ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Vertikales Vererbungsmuster.
- Matrilineare (maternale) Vererbung: Der Krankheitsphänotyp wird nur von Frauen und nicht von Männern vererbt. Der Grund besteht darin, dass praktisch alle Mitochondrien in der Zygote von der Eizelle stammen: Über die Spermien dagegen gelangen kaum Mitochondrien in die Zygote.
- Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen.
- Alle Kinder einer betroffenen Frau können betroffen sein, doch sind Mitochondriopathien selbst innerhalb einer Familie äusserst unterschiedlich. Dies wiederum liegt an der Heteroplasmie der mutierten Mitochondrien.

Die meisten menschlichen Zellen enthalten mehr als 1000 mtDNA-Moleküle. Als Homoplasmie bezeichnet man einen Zustand, bei dem alle Mitochondrien eine identische DNA für die gegebene Variante aufweisen. Von einer Heteroplasmie dagegen wird gesprochen, wenn eine Mischpopulation von Mitochondrien mit sowohl normaler als auch mutierter mtDNA vorliegt. Der Krankheitsphänotyp korreliert in der Regel mit der Fraktion von mutierter mtDNA in den Zellen. Für die Manifestation und den Schweregrad des Phänotyps existiert daher ein Schwelleneffekt.

Durch pathogene Varianten der mitochondrialen DNA verursachte Krankheiten umfassen z.B. Lebersche hereditäre Optikusatrophie (OMIM 535000), MELAS (mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose, schlaganfallähnliche Episoden, OMIM 540000) und CPEO (chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie, OMIM 530000).

7.5.3. Zytogenetische Erkrankungen

Die menschlichen Chromosomen sind Strukturen, die während der Zellteilung sichtbar werden. Sie befinden sich im Zellkern und bestehen aus DNA und Proteinen, die das Chromatin bilden. Jedes Chromosom kann anhand der Länge, der Position des Zentromers und des Bandenmusters identifiziert werden. Die somatischen Zellen sind diploid, d. h., sie enthalten zwei Kopien jedes Chromosoms. Die Gameten sind jedoch haploid und enthalten von jedem Chromosom nur eine Kopie. Die Chromosomen sind an den verschiedenen Phasen der Zellteilung beteiligt. Somatische Zellen teilen ihr Genom durch Mitose, während die Keimzellen durch Meiose gebildet werden. Es existieren mehrere Typen von Chromosomenanomalien, die entweder als numerisch (die Zahl der Chromosomen betreffend) oder als strukturell (den Aufbau der Chromosomen betreffend) kategorisiert werden. Dabei besteht ein fließender Übergang zu Kopienzahlvarianten bzw. Mikrodeletionen und Mikroduplikationen.

Numerische Chromosomenanomalien. Bei diesen handelt es sich um die häufigsten Chromosomenanomalien. Sie führen u. a. zu Trisomien (3 Kopien eines vollständigen Chromosoms), Monosomien (1 Kopie eines vollständigen Chromosoms) oder Triploidien (3 Kopien jedes Chromosoms). Beispiele für mit dem nachgeburtlichen Leben vereinbare Trisomien sind Trisomie 21 und Trisomien der Geschlechtschromosomen wie XXX und XXY. Die einzige mit dem Leben vereinbare menschliche Monosomie eines vollständigen Chromosoms ist das Turner-Syndrom, eine Monosomie des X-Chromosoms. Alle diese Anomalien werden gemeinsam als Aneuploidien bezeichnet; allerdings wird der Begriff teilweise auch für jegliche chromosomale oder subchromosomale Abweichung gegenüber der diploiden Situation verwendet. Die autosomalen numerischen Chromosomenanomalien verursachen eine beträchtliche Anzahl von Symptomen und stellen die wichtigste Ursache der pränatalen Mortalität dar. Dies liegt daran, dass jedes Chromosom Hunderte von Genen enthält, und zahlreiche davon tolerieren keine zahlenmäßige Abweichung. Numerische Chromosomenanomalien betragen Schätzungen zufolge 3,48 pro 1000 Neugeborene (2,03 für Geschlechtschromosomen und 1,45 für Autosomen). Trisomie 21, die häufigste mit dem Leben vereinbare autosomale Trisomie, ist für 1,21 Fälle unter 1000 Neugeborenen verantwortlich. Der häufigste Mechanismus, der einer Aneuploidie zugrunde liegt, ist die Fehlsegregation von Chromosomen während der Meiose. Ein kleinerer Anteil solcher Fälle geht auf Mitosefehler nach Entwicklung der Zygote zurück.

Strukturelle Chromosomenanomalien. Bei strukturellen Chromosomenanomalien weist der Karyotyp abnorme Chromosomen auf. Hierzu zählen Translokationen, Insertionen, Deletionen, Inversionen und Duplikationen. Strukturelle Anomalien lassen sich zwei Hauptkategorien zuordnen: *balanciert*, d. h., die diploide Quantität des Genoms ist nicht verändert, und *unbalanciert*, d. h., ein Teil des Genoms liegt in mehr als zwei Kopien und/oder in weniger als zwei Kopien vor (Gewinn oder Verlust von genomischem Material). Balancierte Strukturanomalien kommen bei 2,12 von 1000 Neugeborenen vor, unbalancierte bei 0,62 von 1000 Neugeborenen. Balancierte numerische Anomalien sind mehrheitlich nicht mit phänotypischen Konsequenzen verbunden, es sei denn, die Bruchpunkte zerstören ein haploinsuffizientes Gen. Sie bergen allerdings ein signifikantes Risiko von unbalancierten Anomalien bei den Nachkommen in sich. Unbalancierte numerische Chromosomenanomalien führen meist zu stark ausgeprägten Phänotypen, darunter geistige Behinderung, Entwicklungsverzögerung, Fehlbildungen, Dysmorphien, Unfruchtbarkeit und frühzeitiger Abort.

Genomische Rearrangements wie Inversionen, Deletionen oder Duplikationen sind zahlreich und mannigfaltig und tragen zu einer Vielzahl von Phänotypen bei. Inversionen sind zwar meist balanciert, doch wenn sie das Zentromer einschliessen, können sie zu abnormen Derivatchromosomen in den Gameten führen. Mikrodeletionen und Mikroduplikationen von weniger als 5–10 Mb, auch als Kopienzahlvarianten (Copy Number Variants, CNVs) bezeichnet, sind in der standardmässigen Karyotypisierung gewöhnlich nicht sichtbar, stellen aber eine grosse Gruppe genomischer Krankheiten dar.

Chromosomenanomalien sind eine relativ häufige Ursache von Fehlgeburten, kongenitalen Fehlbildungen, geistiger Behinderung und Unfruchtbarkeit.

7.5.4. Polygene, komplexe, multifaktorielle Erkrankungen

Die grösste Herausforderung und Hoffnung der Personalisierten Medizin in den kommenden Jahren besteht darin, die molekulare Grundlage der polygenen Phänotypen aufzuklären.

Polygene, komplexe, multifaktorielle Krankheiten zeichnen sich aus durch eine familiäre Häufung der Fälle, ein überzufällig häufiges Auftreten sowie ein nicht-mendelsches Vererbungsmuster. Bei diesen Erkrankungen handelt es sich überwiegend um eher quantitative als um dichotome Merkmale. Die Arbeitshypothese lautet, dass diese durch genetische und Umweltfaktoren hervorgerufen werden und für die Ausbildung des Phänotyps eine Akkumulation von mehreren bis vielen Allelen mit niedrigem Penetranzrisiko gegeben sein muss.

Multifaktorielle Krankheiten kommen gewöhnlich sehr häufig vor. Beispiele für solche Erkrankungen sind Diabetes, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Schizophrenie, bipolare Störung, Alzheimer-Krankheit, Multiple Sklerose, angeborene Herzfehler, Lippenpalte, Autismus, Asthma, Psoriasis, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis.

Um die quantitativen Merkmale zu verstehen, sollte man den Status des Betroffenen als einen Schwelleneffekt in der Gauss-Verteilung eines bestimmten Merkmals in der Bevölkerung betrachten. Bei Menschen jenseits eines definierten Schwellenwerts kann von einem Phänotyp ausgegangen werden. Bei Menschen, die in ihrem Genom bestimmte Risikoallele aufweisen, kann das Mittel der Gauss-Verteilung in Richtung des Schwellenwerts verschoben sein (siehe Abb. 6).

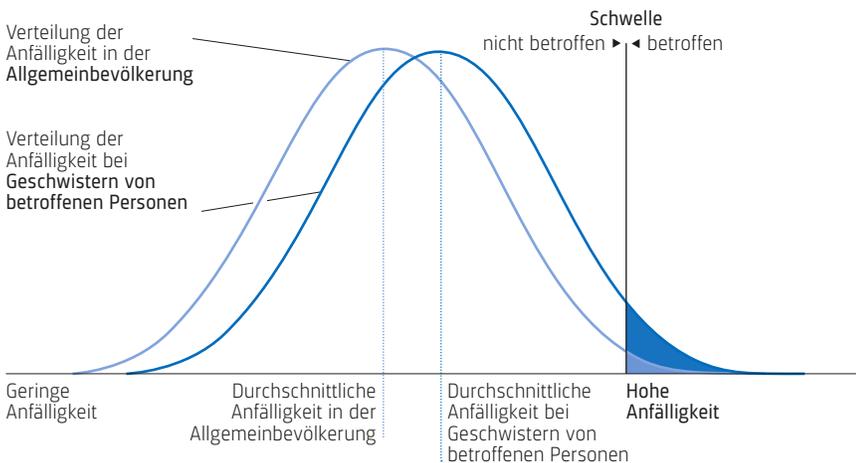


Abbildung 6: Verteilung eines phänotypischen Merkmals in der Gesamtbevölkerung und in einer Population von Menschen mit betroffenen Geschwistern.

Wie lässt sich feststellen, ob eine bestimmte Erkrankung eine genetische Komponente besitzt, d. h., dass die genetische Variabilität zur phänotypischen Variabilität beiträgt? Der Unterschied der Konkordanz der Erkrankung bei eineiigen und bei zweieiigen Zwillingen wird häufig genutzt, um die genetische Komponente eines gegebenen Phänotyps zu bestimmen. Der Grund besteht darin, dass eineiige und zweieiige Zwillinge *in utero* und danach denselben Umweltfaktoren ausgesetzt sind, aber entweder genetisch praktisch identisch sind bzw. nur

50 % der genetischen Merkmale teilen. Daher wird davon ausgegangen, dass genetisch bedingte Erkrankungen bei eineiigen Zwillingen eine höhere Konkordanz (Übereinstimmung; beide Zwillingsgeschwister sind betroffen) aufweisen als bei zweieiigen Zwillingen. Die Schizophrenie ist beispielsweise mit einer Konkordanz von 53 % bei eineiigen bzw. von 15 % bei zweieiigen Zwillingen verbunden. Die Konkordanzraten bei einigen anderen Phänotypen betragen: Lippenspalte: 30 % bei eineiigen vs. 5 % bei zweieiigen Zwillingen; Typ-I-Diabetes: 40 % bei eineiigen vs. 5 % bei zweieiigen Zwillingen; Multiple Sklerose: 18 % bei eineiigen vs. 2 % bei zweieiigen Zwillingen; Epilepsie: 70 % bei eineiigen vs. 6 % bei zweieiigen Zwillingen.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Genomvarianten zu erkennen, die mit einem modifizierten Risiko eines bestimmten komplexen Phänotyps assoziiert sind. Die wichtigste davon sind *genomweite Assoziationsstudien (GWAS)*. Bei diesen Untersuchungen wird der Häufigkeitsunterschied von Allelen zwischen betroffenen und nicht betroffenen Individuen der Population untersucht. Bei den Assoziationsstudien gibt es einige wichtige Punkte zu beachten:

- akkurate phänotypische Definition (bei allen genetischen Analysen wichtig);
- Selektion von Kontrollen und Vermeidung von Populationsstrukturen;
- Stichprobenumfang mit einer ausreichenden statistischen Power für den Nachweis eines genomischen Signals unter Berücksichtigung des multiplen Testens. Damit eine genomweite Assoziationsstudie für gegebene Kopplungsungleichgewichtsblöcke Signifikanz erreicht, muss der p-Wert der Assoziation bei unter 10^{-7} bis 10^{-8} liegen.

In den vergangenen zehn Jahren wurden zahlreiche genomweite Assoziationsstudien mit Stichprobengrößen von mehreren Tausend Menschen durchgeführt (www.ebi.ac.uk/gwas/search). Der aktuelle Katalog enthält 1987 Merkmale und 78 236 verschiedene SNP-Merkmal-Assoziationen aus 3644 Publikationen. Beispielsweise existieren für Typ-2-Diabetes 123 SNP-Merkmal-Assoziationen mit einem p-Wert $\leq 5,0 \times 10^{-8}$ und für Schizophrenie 170 solcher Assoziationen. Die Abb. 7 zeigt die signifikanten SNP-Assoziationen für Schizophrenie aus einer aktuellen Metaanalyse mit Zehntausenden Proben. Die in genomweiten Assoziationsstudien entdeckten SNPs sind in der Regel nicht ursächlich, sondern lediglich mit dem Phänotyp aufgrund eines Kopplungsungleichgewichtes zur ursächlichen Variante assoziiert. Die Entdeckung der ursächlichen Varianten bildet Gegenstand laufender Forschungsarbeiten.

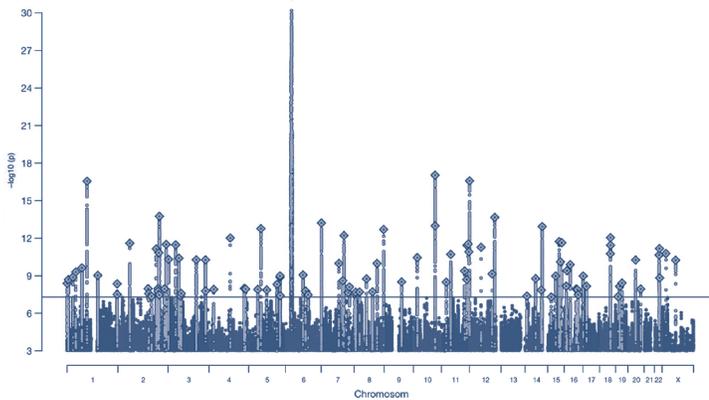


Abbildung 7: Beispiel einer genomweiten Assoziationsstudie für Schizophrenie. In dieser Studie gibt es 34 241 Fälle und 45 604 Kontrollen und 1235 Trios aus Eltern und betroffenen Nachkommen. Auf der x-Achse ist die chromosomale Position und auf der y-Achse die Signifikanz der Assoziation aufgetragen ($-\log_{10}(P)$). Die horizontale Linie zeigt das genomweite Signifikanzniveau (5×10^{-8}). Quelle: Nature 511:421-7, 2014.

Jeder krankheitsassoziierte SNP aus der genomweiten Assoziationsstudie ist mit einer leichten Modifikation des Risikos der assoziierten Krankheit verbunden. Forscher nutzen nun die gewichtete Summe der genomweiten Risikoallele und leiten daraus einen einzelnen Vorhersagewert ab, um das Erkrankungsrisiko von Personen mit dem entsprechenden genetischen Hintergrund zu prognostizieren. Dieser wird als polygener Risikoscore (PRS) bezeichnet. Im Fall der Schizophrenie werden rund 20 % der Varianz durch den PRS erfasst, der aus der genomweiten Assoziationsstudie 2016 abgeleitet wurde. Unlängst haben Forscher den PRS für fünf häufige Erkrankungen entwickelt und validiert: Koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Typ-2-Diabetes, entzündliche Darmerkrankung und Brustkrebs. Der PRS identifiziert den Bevölkerungsanteil, der ein dreifach erhöhtes Risiko der Entwicklung einer dieser Erkrankungen trägt. Im Fall der koronaren Herzkrankheit weisen 8 % der Bevölkerung ein dreifach erhöhtes genetisch bedingtes Risiko auf. Dieses Risiko ist vergleichbar mit dem von Varianten mit starkem Einfluss bei monogenen Erkrankungen. Die Forscher dieser Studie plädieren dafür, eine Aufnahme der polygenen Risikoprognose in die klinische Versorgung in Betracht zu ziehen. Dies kann zu einem erneuten Aufkommen sogenannter DTC-Genests (Direct-to-Consumer-Tests; siehe Kap. 5) unterschiedlicher Anbieter führen. Zudem sind langfristige Validierungsstudien nötig, um den klinischen Nutzen solcher Prognosen zu beurteilen.

7.6. Diagnostische Laboranalysen des Genoms

Die Labormethoden zur Analyse der genomischen Variabilität sind zahlreich, und es kommen stets weitere hinzu. Dieser Abschnitt befasst sich mit Labormethoden, die heutzutage häufig eingesetzt werden (siehe Abb. 8). Andere Methoden dagegen, die in der Vergangenheit zur Anwendung kamen, werden hier nicht erwähnt.

Ein wichtiger Aspekt der diagnostischen Laboranalyse ist (ähnlich der Bildauf- lösung beim Fotografieren) die Auflösung der jeweiligen Methode: Die Nukleo- tidsequenz hat eine Auflösung von 1 Nukleotid, während ein Band eines Karyo- typs mit einer Auflösung von 550 Banden eine Genomgrösse von ca. 6 Mio. (6 Millionen Nukleotide) besitzt. Alle anderen Methoden bieten eine Auflösung, die zwischen diesen beiden liegt.

7.6.1. Karyotypisierung

Die Karyotypisierung mit intermediärer Bandenauflösung ist derzeit die zyto- genetische Routinemethode zur Darstellung der Chromosomen im Metaphasen- stadium der Zellteilung. Es handelt sich in der Tat um eine Ansicht des vollen Genoms, in der Anomalien ab einer Grösse von 6–10 Mb entdeckt werden kön- nen. Auch chromosomale Translokationen sind feststellbar.

7.6.2. Array-CGH (Array Comparative Genomic Hybridization)

Die molekulare Karyotypisierung oder Array-CGH (Array Comparative Geno- mic Hybridization) beruht auf der Hybridisierung des vollen (oder von Teilen des) Genoms und ermöglicht eine Identifikation von Kopienzahlvarianten. Sie basiert auf der Hybridisierung von molekularen Sonden (Fragmenten menschl- iche DNA), die das gesamte Genom abdecken, und dem Vergleich der Hybrid- isierungsstärke mit der einer oder mehrerer klinisch unauffälliger Referenzpro- ben. Regionen mit starker Hybridisierung sind dupliziert, während Regionen mit schwächerer Hybridisierung deletiert sind. Die Auflösung beträgt bei dieser Methode ca. 50–100 Kb und ist damit mehr als 100fach besser als die der Karyo- typisierung. Zwar können mit dieser Methode Dosisabweichungen entdeckt werden, sie liefert aber keine Informationen über die strukturelle Lokalisation von Zugewinnen und kann keine balancierte Veränderungen erkennen.

7.6.3. DNA-Sequenzierung

Die DNA-Sequenzierung ermöglicht die Einzelnukleotid-Auflösung des gesamten Genoms oder eines Teils des Genoms. Eine ausreichende Länge der Sequenzabschnitte und entsprechende bioinformatische Analysetools vorausgesetzt, lassen sich auch kleine Indels damit erkennen. Bei Sequenzierung des gesamten Genoms (bei Sequenzierung von Teilen des Genoms nur teilweise) lassen sich auch die meisten anderen möglichen Genom-Anomalien feststellen. Aufgrund der bislang angewandten Sequenzieretechnik relativ kurzer DNA-Abschnitte lassen sich aber auch mit einer Gesamtgenomsequenzierung heute noch nicht alle genetischen Varianten identifizieren.

7.6.4. Weitere Methoden

Bei der Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) kann mittels einer spezifischen Sonde für eine bestimmte Region des Genoms und einer chromosomalen Analyse das Vorliegen dieses spezifischen Segments in der Chromosomenlandschaft nachgewiesen werden. Dabei kann eine Auflösung im Bereich von bis zu mehreren Hundert Kilobasen (kb) erreicht werden.

Methoden zum Nachweis von polymorphen Fragmenten in spezifischen Regionen des Genoms erfordern eine Elektrophorese von DNA-Fragmenten. Eine weitverbreitete Variante ist die QF-PCR (quantitative Polymerase-Kettenreaktion).

Die Wahl der diagnostischen Methode richtet sich nach der diagnostischen Fragestellung, den internationalen Leitlinien, den Kosten und der Geschwindigkeit des Tests, der Rate von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen sowie nach dem technischen Entwicklungsstand.

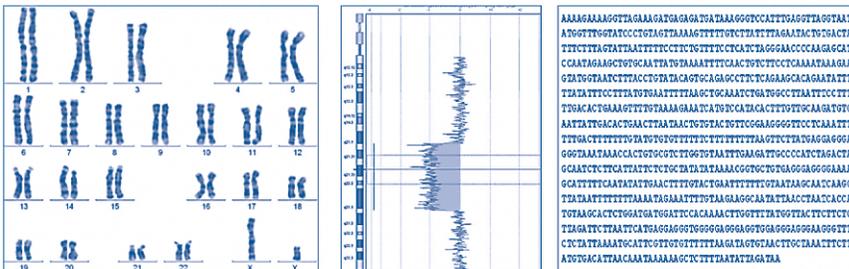


Abbildung 8: Drei häufig eingesetzte diagnostische Labormethoden. Links: Ein zytogenetisch gebänderter Karyotyp mit einer Bandenauflösung von 400. Mitte: Array-CGH mit einer Deletion auf Chromosom 13. Rechts: Nukleotid-Sequenzanalyse, die ein kurzes Genomsegment zeigt.

7.7. Humangenetische Datenbanken und Onlineressourcen

Die heutige Praxis der genetischen Medizin ist auf eine Nutzung immenser Datenmengen angewiesen, und für die Erbringung von klinisch- und labor-genetischen Leistungen ist der Rückgriff auf laufend aktualisierte Datenbanken unerlässlich. Datenbanken und Onlineressourcen für die genetische Medizin umfassen u. a.:

Genom-Browser für Genomsequenzen mit den dazugehörigen Annotationen:
<https://genome.ucsc.edu/>
<https://www.ensembl.org/index.html>

Datenbank zu biomedizinischer Literatur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Datenbanken zu Genen und Proteinen:
<https://www.uniprot.org/>
<https://www.genecards.org/>

Datenbanken zu genomischen Krankheiten und pathogenen Varianten:
<https://www.omim.org/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
<https://research.nhgri.nih.gov/CGD/>
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
<https://decipher.sanger.ac.uk/>
<http://www.lovd.nl/3.0/home>

Datenbanken zu genetischen Varianten insgesamt:
<http://gnomad.broadinstitute.org/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>

Onlineressourcen zur Vorhersage der Pathogenität:
<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>
<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>

Datenbanken zu den Modellorganismen:
<http://www.informatics.jax.org/>
<https://zfin.org/>
<http://flybase.org/>

Online-Zusammenstellung von Tools zur Genomanalyse:
<https://omictools.com/genomics2-category>
https://www.genome.jp/en/gn_tools.html
<https://www.broadinstitute.org/data-software-and-tools>

Die Liste ist nicht abschliessend. Auf breiter Ebene werden auch zahlreiche weitere oder alternative Datenbanken und Onlineressourcen genutzt.

Kapitel 8

Omics-Technologien²

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts erlebt der biomedizinische Bereich eine Revolution, die auf zwei parallelen Entwicklungen beruht. Einerseits stehen immer schnellere, hochauflösende und übergreifende molekulare Analyseverfahren zur Verfügung, die auch zunehmend kostengünstiger werden. Andererseits macht die Entwicklung der Bioinformatik die enorme Datenflut einer Interpretation besser zugänglich (siehe Kap. 11).

Die für die Personalisierte Medizin massgeblichen Treibertechnologien werden im Folgenden detailliert vorgestellt und durch Beispiele illustriert. Dazu gehören neben der Erhebung genomischer Daten (Genomik) weitere Analyseverfahren wie die Epigenomik, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik und Mikrobiomik.

8.1. Genomanalyse durch DNA-Sequenzierung

Das Humangenomprojekt hat entscheidende Voraussetzungen dafür geschaffen, den Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp systematisch zu analysieren. Mithilfe der heute verfügbaren Next-Generation-DNA-Sequenzierung können pro Gerät und Untersuchungsgang mehrere Hundert Millionen DNA-Fragmente parallel sequenziert werden, sodass diese Hochleistungsmethoden es mittlerweile erlauben, die Genomsequenz von Einzelpersonen für wenige Tausend US-Dollar in wenigen Tagen grösstenteils zu entziffern. Aus technischen Gründen kommt es bei Sequenzierreaktionen zu Fehlern, die erst durch mehrfache (redundante) Sequenzierung derselben Genomsequenz minimiert werden. Man spricht hier auch von der Tiefe der Sequenzierung, die auch die Kosten für die Sequenzierung beeinflusst. Neuere Techniken ermöglichen eine sehr tiefe Sequenzierung (deep sequencing) in einem experimentellen Durchgang zu vertretbaren Kosten. Einige Forscher empfehlen sogar eine im Mittel 100fache Sequenzabdeckung für eine verlässliche Bestimmung eines menschlichen Genoms, was heute jedoch noch sehr kostspielig wäre.

2 Wir danken der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina (DE) für die Erlaubnis, dieses Kapitel in gekürzter und leicht modifizierter Form ihrer 2014 erschienenen Stellungnahme «Individualisierte Medizin» entnehmen zu dürfen.

Es ist absehbar, dass jeder Mensch sehr bald zu einem erschwinglichen Preis sein Genom sequenzieren lassen kann. Man schätzt, dass in allen Genomen der Menschheit verglichen mit einem Referenzgenom natürlicherweise insgesamt etwa 15 Millionen Veränderungen einzelner Genbausteine (sogenannte «Single Nucleotide Polymorphisms», SNPs) vorkommen. Sie machen in einem individuellen Genom etwa 0,1 % aus. Sequenzierungstechniken erlauben auch die Identifizierung von kleinen Genvarianten und Kopienzahlvarianten (z. B. Mikrodeletionen und -duplikationen, siehe Kapitel 7.3.). Darüber hinaus kommen in jedem Genom weitere genetische Veränderungen vor (siehe Tab. 4), deren Einfluss auf die Entwicklung von Krankheiten und auch die Wirkung von Medikamenten bisher nur wenig verstanden ist.

Die Kenntnis des persönlichen (konstitutionellen) Genoms hat eine potenzielle Bedeutung für die folgenden Bereiche:

- Prädiktion, d. h. Vorhersage eines Phänotyps (z. B. einer Erkrankung), der sich zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht manifestiert hat, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit
- Prävention, d. h. Verhinderung bzw. Verzögerung des Auftretens einer Krankheit
- Diagnostik, d. h. Klassifizierung einer Krankheit und ihres Stadiums
- Therapie, d. h. spezifische, möglichst nebenwirkungsarme Verzögerung des Auftretens, Linderung bzw. Remission oder Heilung der Krankheit
- Prognose, d. h. Vorhersage des Verlaufs einer bestehenden Krankheit

Tabelle 4: Durchschnittliche DNA-Sequenz-Abweichungen eines individuellen menschlichen Genoms vom haploiden Referenzgenom (nach Meyer U.A. et al.: Omics and Drug Response. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 2013).

Ca. 3,5 Millionen Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs)
Ca. 1000 Mikrodeletionen, Mikroduplikationen und -insertionen (>500 bp)
Ca. 20 000 Varianten in proteincodierenden Gensequenzen, wovon ca. 10 000 die Proteinsequenz verändern
Ca. 100 Varianten, die zum vorzeitigen Abbruch in der Proteinsynthese führen, mit ca. 20 völlig inaktivierten Genen
1–2 % der Gesamtsequenz

8.2. Epigenetik

Die Epigenetik untersucht molekulare Prozesse bei der dynamischen Gestaltung des Chromatins, des im Zellkern gelagerten molekularen Komplexes aus genomischer DNA und den sie umgebenden Proteinen, die die Grundlage für die Genregulation bilden. Diese «Programmierung der Gene» bestimmt, welche Genprodukte wann, wo und in welchem Ausmass gebildet werden. Dies kann durch enzymatische Modifikationen DNA-bindender Proteine (z. B. Histone), die Aktivität von Ribonukleinsäuren (RNA) oder durch Methylierung der DNA (die Übertragung von Methylgruppen auf den DNA-Baustein Cytosin) geschehen.

Epigenetische Veränderungen können in einzelnen Geweben vorkommen oder konstitutionell in allen Zellen eines Menschen vorhanden sein. Vergleichbar mit einem Schalter bewirkt z. B. die DNA-Methylierung die Stilllegung eines Gens. Das Methylierungsmuster bestimmt auch die normale Funktion ausdifferenzierter Zellen in Geweben oder Organen. Dabei sind die primären Methylierungsmuster durch genetische Programme festgelegt, und eine Störung dieser Programme durch Defekte auf genomischer Ebene kann zu schweren Krankheiten führen. Darüber hinaus können sich Methylierungsmuster durch äussere Einflüsse ändern und dann ebenfalls über viele Zellteilungen hinweg stabil bleiben. Es wird postuliert, dass sie auch zu Vererbungsmechanismen führen können, die nicht in der eigentlichen Genomsequenz verankert sind.

Interessanterweise konnte durch die Untersuchung von Blutproben gezeigt werden, dass selbst eineiige Zwillinge im höheren Alter unterschiedliche epigenetische Muster aufweisen. Dies zeigt, dass sich das Epigenom als Folge zahlreicher nichterblicher Einflüsse, denen ein Mensch im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist, ändern kann. Die Gesamtheit dieser Einflüsse wird auch als Exposom bezeichnet. Die Unterschiede im Exposom sind eine der möglichen Erklärungen dafür, dass der gleiche Genotyp unterschiedliche Phänotypen hervorbringen kann. DNA-Sequenzierungstechniken der dritten Generation, wie die Single-molecule-real-time-Sequenzierung, erlauben bereits die Bestimmung vollständiger Methylierungsmuster im menschlichen Genom. In der Tumorforschung wurden die Methylierungsmuster zahlreicher Gene mit der Tumorentstehung sowie mit der Wirksamkeit einiger Medikamente in Zusammenhang gebracht. Zudem wird angenommen, dass epigenetische Muster im Gehirn eine Rolle bei der Entwicklung und Vererbung von Fettleibigkeit spielen. Daher wäre es von hohem wissenschaftlichem Interesse, dass in Analogie zu den genomweiten Assoziationsstudien systematische epigenomweite Assoziationsstudien zur Korrelation krankheitsrelevanter Phänotypen mit epigenetischen Variationen durchgeführt

würden. Da die epigenetischen Muster häufig gewebespezifisch und die betreffenden Organe nur auf invasivem Wege zugänglich sind, ist es beim gegenwärtigen Stand nur eingeschränkt möglich, eine derartige Untersuchung in grossem Umfang am lebenden Menschen durchzuführen.

8.3. Transkriptomanalyse

Das Transkriptom bildet die Genexpressionsaktivität ab, d. h., es spiegelt die dynamische Aktivität des Genoms, das An- und Abschalten von Genen in gesunden oder krankhaft veränderten Zellen wider. Es beschreibt die Gesamtheit der zeit- und bedingungsabhängig aus der Umschreibung (Transkription) der DNA hervorgehenden Ribonukleinsäuren (RNAs). Die codierenden mRNAs sind Mittler zwischen der genomischen DNA und der Proteinbiosynthese der Zellen. Sie vermitteln Einblicke in stille und aktive Bereiche des Genoms. Viele Gene werden nicht äquivalent in RNA und anschliessend in Proteine umgeschrieben, sondern die RNA wird zunächst weiter prozessiert. Dabei werden u. a. bestimmte Bereiche, sogenannte Introns, entfernt und andere, sogenannte Exons, neu zusammengefügt. Die Exons werden häufig auch gewebe- und bedarfsspezifisch in unterschiedlicher Kombination zusammengesetzt, wobei man vom «alternativen Spleissen» (alternative splicing) spricht. Dies sorgt dafür, dass aus einem Gen je nach Bedarf funktionell unterschiedliche Produkte hervorgehen können. Weitere nichtcodierende RNAs (z. B. rRNA, tRNA, miRNA oder lncRNA) werden nicht in Proteine umgeschrieben, sind jedoch an der Regulation der Genexpression oder an katalytischen Prozessen beteiligt. Nichtcodierende Bereiche des Genoms und alternative Spleiss-Mechanismen konnten mit zahlreichen Krankheiten sowie mit der Wirksamkeit von Medikamenten in Zusammenhang gebracht werden.

Analog zu den genomweiten Assoziationsstudien ist die RNA-Microarray-Technologie eine Methode für die Analyse der genomweiten Genexpression. Dabei werden viele Tausend RNA-Moleküle parallel auf Unterschiede der Genexpression untersucht. Ihre Analyse setzt die Kenntnis entzifferter Genomsequenzen voraus. So kann durch Transkriptomanalysen bestimmt werden, welche Gene in welchen Zelltypen unter welchen Bedingungen aktiv sind. Diese Möglichkeit hat bereits zur Entwicklung genexpressionsbasierter Tests geführt. Man erhofft sich davon, die Diagnose, Prognose und Therapieentscheidung bei Brust- und Darmtumoren oder Leukämien sowie bei HIV und Hepatitis C zu erleichtern. Da unbekannte RNA-Transkripte durch Hybridisierungsmethoden nicht erfassbar sind, werden Transkriptome immer häufiger durch das sogenannte RNA-Seq er-

geschlossen. Dabei wird die RNA zunächst in cDNA umgeschrieben und anschließend sequenziert und quantifiziert. Etwa 80 % aller merkmalsassoziierten SNPs befinden sich in nichtcodierenden DNA-Regionen. Deshalb werden Transkriptomanalysen bei der Aufklärung von Genotyp-Phänotyp-Zusammenhängen und der Bestimmung von Biomarkersignaturen auch in Zukunft unersetzlich sein.

8.4. Proteomanalyse

Proteine sind die Endprodukte codierender Gene und gehen aus der Umschreibung (Translation) der mRNA hervor. Sie wirken als Katalysatoren und Strukturgeber molekularer Lebensprozesse und sind massgeblich für das Erscheinungsbild eines Organismus, den Phänotyp, verantwortlich. In ihrer Gesamtheit bilden sie das Proteom, welches ähnlich dem Transkriptom sehr dynamisch und in seiner Zusammensetzung aufgrund sich verändernder Bedingungen (Genexpression, Umwelteinflüsse, Stoffwechsel usw.) ständig im Wandel ist. Proteomprofile reflektieren physiologische Zustände oder auch Veränderungen von Zellen und Geweben. Die spezifischen Profile können durch Krankheitsprozesse, medikamentöse Behandlung oder andere Einflüsse zustande kommen und damit einen biologischen Zustand besser abbilden, als Genom- und Transkriptomanalysen dies allein vermögen. So ermöglicht die Proteomik z. B. die Identifizierung und Aufklärung fehlerhafter Signalwege in Proteinnetzwerken, wie sie bei Tumorzellen häufig auftreten. Die Hoffnung ist gross, dass man die veränderten Signalprozesse durch gezielte Eingriffe medikamentös korrigieren und dies proteomanalytisch verfolgen kann.

Auch wenn die Proteomforschung durch die technischen Neuerungen in den letzten zehn Jahren eine stürmische Entwicklung genommen hat, so ist das Ziel, nämlich die Proteinwelt im Menschen umfassend und akkurat darzustellen, noch nicht erreicht. Die Forschungen auf diesem Gebiet konzentrieren sich vornehmlich noch auf einfache zelluläre Systeme. Für die wesentlich komplexeren humanen Proben erfordert der Nachweis von Proteinen, die vielfach nur in sehr kleinen Mengen vorhanden sind, die Weiterentwicklung massenspektrometrischer Verfahren. Die Charakterisierung des Proteoms stellt zudem wegen der grossen biochemischen und strukturellen Heterogenität von Proteinen und der Schwankungen durch äussere Einflüsse eine hohe bioanalytische Herausforderung dar. Die ca. 23'000 proteincodierenden Gene des Menschen werden bedarfsabhängig in den Zellen durch alternatives Spleissen, Prozessierung und posttranslationale chemische Modifikationen in möglicherweise mehr als eine Million funktionell unterschiedlicher Proteine übersetzt. Neben der Konzent-

ration entscheidet häufig auch die zelluläre Lokalisation der Proteine über ihre Beteiligung an Krankheitsprozessen. In diesem Zusammenhang könnte die molekulare Bildgebung vor allem in der funktionellen Zellbiologie zu einem besseren Verständnis beitragen.

Zu den Nachweisverfahren des Proteoms gehören antikörperbasierte Methoden (u. a. Immunhistochemie, Immunpräzipitation, ELISA, Immunoblot) und deren technologische Weiterentwicklungen mit dem Ziel höherer Durchsatzraten (z. B. Gewebe- oder Proteinarrays). Verfahren, die eine Identifikation von Proteinen nach Auftrennung in zweidimensionalen Gelen ermöglichen, werden zunehmend durch flüssigchromatographische Trennverfahren ersetzt. Zusammen mit der Entwicklung automatisierter, hochempfindlicher massenspektrometrischer Verfahren erlaubt dies mittlerweile die Identifizierung, Quantifizierung und sogar die Aufklärung posttranslatinaler Modifikationen von Proteinen im Hochdurchsatz.

Für die Untersuchung krankheitsspezifischer Proteomprofile bieten sich beim Menschen vor allem Körperflüssigkeiten an. Weit fortgeschritten ist bereits die Analytik von Proteinen und deren Abbauvarianten im Urin. Durch Trennung der Peptide mittels Kapillarelektrophorese und anschliessende Massenanalyse (CE-MS) gelingt es, Peptidsignaturen im Urin darzustellen. Es wird z. B. daran gearbeitet, durch Vergleich mit Proben gesunder Probanden Erkrankungen der Niere und maligne Veränderungen der Prostata zu diagnostizieren. In der Demenzforschung wird die Zerebrospinalflüssigkeit (Gehirnwasser) herangezogen, um z. B. die mit der Alzheimer-Krankheit assoziierten Peptide zu untersuchen. Dies eröffnet Wege für eine frühzeitige Diagnose dieser Krankheit und die Differenzierung unterschiedlicher Formen der Demenz. Die Möglichkeit, die molekularen Ursachen langsam fortschreitender Krankheiten frühzeitig und präzise zu diagnostizieren, könnte – so hofft man – der erste Schritt zur Entwicklung einer gezielten Therapie bzw. von gezielten Präventionsmassnahmen sein.

8.5. Metabolomanalyse

Metabolite (Stoffwechselprodukte, z. B. Zucker, Aminosäuren, Fette) sind End- oder Zwischenstufen des intermediären Stoffwechsels. Ihre Messung gestattet weitreichende Aufschlüsse über die Reaktion des Organismus auf Ernährung, Umwelteinflüsse, Krankheit und Therapien. Daher ist die Analytik von Metaboliten heute ein wichtiger Bestandteil der medizinischen Diagnostik, z. B. bei Laboruntersuchungen von Blutplasma- und Urinproben. Diese Techniken wer-

den auch eingesetzt, um körperfremde Substanzen wie z. B. Medikamente, deren Abbauprodukte sowie Umweltgifte, Rausch- und Suchtmittel zu analysieren und dadurch Hinweise auf toxische Effekte zu erhalten. Die Erfassung toxischer Metabolite greift bevorzugt auf NMR-Verfahren (siehe unten) zurück, weil sie nur geringe Proben volumina erfordern und die Probenaufbereitung vergleichsweise einfach ist.

Die Gesamtheit der in den Körperzellen synthetisierten und zusammen mit der Nahrung aufgenommenen Stoffwechselprodukte wird als Metabolom bezeichnet. Das Metabolom ist mit gegenwärtig ca. 6500 identifizierten niedermolekularen Substanzen zahlenmässig klein im Vergleich zu den 3 Milliarden DNA-Basen des Humangenoms und den über 1 Million geschätzten Proteinen und Proteinaggregaten.

Mithilfe chromatographischer Trennverfahren, gekoppelt mit der Massenspektrometrie sowie auf Basis der Kernspinresonanzanalyse (NMR-Analyse) gelingt es, selbst Spuren von Metaboliten sowie ganze Metabolitmuster (metabolic fingerprinting/profiling) in den Körperflüssigkeiten zu erfassen. Im Zuge von Forschungsvorhaben werden gegenwärtig besonders Metabolitmuster für die Identifizierung von Biomarkern herangezogen. Es wurden beispielsweise spezifische Metabolitmuster identifiziert, die erhöhte Risiken zur Ausprägung von Diabetes mellitus Typ 2 aufzeigen bzw. für eine mögliche Untergruppe der Krankheit charakteristisch sind.

Dieses «Metabolic Fingerprinting» unterliegt aber Einschränkungen in Sensitivität und Auflösung. Vergleichbar mit Proteomprofilen variieren Metabolitmuster sehr stark z. B. in Abhängigkeit vom Zustand des Probanden sowie der Probenbehandlung, der Tageszeit bei der Probenentnahme und der Nahrungszufuhr.

Durch die Kopplung von genomweiten Assoziationsstudien mit Metabolomanalysen können in wissenschaftlichen Studien genetische Einflüsse auf metabolische Phänotypen identifiziert werden. Dies gestattet Einblicke in Krankheiten der Niere, Gicht, Diabetes mellitus Typ 2 oder in die Wirksamkeit von Medikamenten. Metabolomanalysen, die eine Korrelation mit Tumorgenomdaten anzeigen, könnten in Zukunft zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über Tumorentstehung herangezogen werden. Auch Medikamente können einen deutlichen Einfluss auf Metabolitmuster nehmen, wie etwa die cholesterinspiegelsenkenden Statine. In der frühzeitigen Erkennung der individuellen Antwort auf eine medikamentöse Therapie, also bevor Nebenwirkungen sichtbar sind, liegt ein grosses Potenzial der Metabolomanalyse. Dadurch wird eine kurzfristige Anpassung

der richtigen Medikamentenkombination bzw. der Medikamentendosierung ermöglicht. Dies kann helfen, Nebenwirkungen zu minimieren oder den Ersatz unwirksamer Medikamente zu beschleunigen. Durch Medikamente induzierte Leberschäden konnten durch Metabolomanalysen an Blutplasma- oder Urinproben von Ratten vorhergesagt bzw. im Verlauf verfolgt werden. Spezifische Metabolitmuster in Urinproben von Patientinnen kurz nach Verabreichung von Schmerzmitteln lassen die Vorhersage leberschädigender Wirkungen zu, lange bevor typische klinische Anzeichen einer Lebertoxizität auftreten.

Die umfassende Metabolomanalyse erfordert wegen der hohen molekularen Diversität des Metaboloms einen vergleichsweise hohen apparativen Aufwand und befindet sich ähnlich wie die Proteomanalyse für diagnostische Anwendungen noch in der Entwicklungsphase.

8.6. Mikrobiomanalyse

Zahlreiche Krankheiten werden durch pathogene Mikroorganismen verursacht, wie beispielsweise *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Bestimmte Stämme der genannten Bakterienarten gehören zu den gefürchteten multiresistenten Krankenhauskeimen. Die seit geraumer Zeit praktizierte Antibiotikaresistenzbestimmung bei bakteriellen Infektionen stellt eine Form der Stratifizierung bestimmter Infektionserkrankungen dar. Schnelltests, die auf einer präzisen genetischen Analyse des jeweiligen Erregers beruhen, können die Antibiotikaresistenzanalyse und damit die massgeschneiderte Behandlung bakterieller Infektionen in Zukunft deutlich vereinfachen. Entscheidend wird hierbei sein, dass durch weitere Antibiotikaforschung und -entwicklung auch ein entsprechend grosses Arsenal geeigneter antibakterieller Wirkstoffe zur Verfügung gestellt wird.

Das Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit der den Menschen besiedelnden Mikroorganismen. Man geht davon aus, dass 10-mal mehr mikrobielle Zellen, hauptsächlich Bakterien, den Menschen besiedeln, als er Körperzellen besitzt. Die Bedeutung dieser grösstenteils unschädlichen, vielfach sogar nützlichen oder essenziellen mikrobiellen Besiedler wurde lange Zeit unterschätzt. Zur Charakterisierung der hochkomplexen Lebensgemeinschaften in anatomischen Nischen, z. B. in der Darm- und Mundflora, werden deren Metagenome, d. h. die gesamte DNA oder ribosomale RNA mittels Hochdurchsatzsequenzierung erfasst. Im Zuge dessen haben die US-amerikanischen National Institutes of Health das Human Microbiome Project zur Sequenzierung aller Genome von Mi-

kroorganismen, die den Menschen besiedeln, ins Leben gerufen. Im Jahr 2012 wurden bereits mehr als 600 Proben aus 15 Körperregionen von ca. 300 Personen untersucht. Ziel dieses und weiterer internationaler Projekte ist die Aufschlüsselung von Mensch-Mikrobiom-Wechselwirkungen und die Identifizierung von Korrelationen zwischen Metagenommustern und krankhaften Vorgängen.

So konnten bereits Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung der Magen-Darm-Flora und der Ausbildung von Fettleibigkeit und chronisch entzündlicher Darmkrankheiten sowie Tumoren, Diabetes und Atherosklerose nachgewiesen werden. Mikroorganismen, die Haut und Lunge besiedeln, werden mit teils auch genetisch beeinflussten Störungen des Immunsystems, in deren Folge sich Asthma und Schuppenflechte entwickeln, in Verbindung gebracht.

Wichtige Fragestellungen der Mikrobiomforschung sind:

- Inwieweit sind Mikrobiome an das Genom eines Menschen und seine Lebensumstände (z. B. Ernährung) angepasst, und in welchem Ausmass werden sie von Müttern an Neugeborene weitergegeben?
- Inwieweit trägt das Mikrobiom zur Entstehung von Krankheiten bei?
- Wie beeinflussen Mikrobiom und Arzneimittelgaben einander?
- Kann man durch Diät, Pro- und Antibiotika individuelle Mikrobiommuster und damit Krankheitsrisiken beeinflussen?

Eine besondere Herausforderung für die Mikrobiomforschung ist die Zuordnung der Millionen DNA-Einzelsequenzen aus Metagenomanalysen zu taxonomischen Gruppen und Subtypen der beteiligten Mikroorganismen. Dafür sind Vorgehensweisen aus der Bioinformatik erforderlich. Das Problem besteht darin, dass für viele der DNA-Sequenzen noch keine Referenzgenome existieren. Die Definition von Stämmen bzw. Subtypen spielt eine wichtige Rolle, denn schon geringe genetische Abweichungen können den Unterschied zwischen kommensalen (unschädlichen) und pathogenen Keimen ausmachen. So können z. B. bestimmte Genvarianten oder zusätzliche Gene dem pathogenen Mikroorganismus das Anheften an bzw. Eindringen in die Körperzellen und/oder die Überlistung des individuellen menschlichen Immunsystems erlauben.

Untersuchungen zur Bedeutung des Mikrobioms für die Personalisierte Medizin stecken noch in den Anfängen. Es ergibt sich jedoch eine Reihe von interessanten Ansatzpunkten. So könnten Indikatororganismen bzw. Organismengemeinschaften zukünftig als Biomarker für die Stratifizierung von Patienten dienlich sein. Wenn die Zusammensetzung gesundheitsfördernder und -schädlicher Mikrobiome bekannt ist, könnten diese durch entsprechende Diät, probiotische

Produkte oder spezifisch wirkende Antibiotika gezielt beeinflusst werden. Ferner könnten Patienten insbesondere nach Behandlung mit Breitbandantibiotika mit gesundheitsfördernden Keimen wiederbesiedelt werden, wie dies bereits in der klinischen Praxis geschieht. Individualisierte «Keimcocktails» könnten auch der Anreicherung vielfach antibiotikaresistenter Keime entgegenwirken. Die Übertragung der Darmflora, auch als Stuhltransplantation bezeichnet, wird schon seit ca. 50 Jahren therapeutisch gegen eine Infektion mit Clostridien eingesetzt. Es zeichnen sich zahlreiche neue Anwendungsgebiete für dieses Verfahren ab.

8.7. Biomarker

Der Einsatz von bioanalytischen Hochdurchsatzverfahren (Omics-Technologien), häufig in Kombination mit klassischen histomorphologischen Techniken, fördert zunehmend die Identifizierung und Quantifizierung von Biomarkern. Verschiedene Techniken der Lichtmikroskopie sind für die Lokalisation von Biomarkern (z. B. Immunkomplexe, Zellprodukte, Bakterien oder Nukleotidsequenzen) auf der Ebene von Geweben und Zellen das Standardverfahren. Insbesondere die Phänotypisierung mithilfe hochsensitiver immunhisto- und zytochemischer Verfahren oder die In-situ-Hybridisierung werden in Diagnostik und Forschung breit eingesetzt. Für eine subzelluläre Lokalisation einzelner oder weniger Moleküle muss die um funktionelle Methoden ergänzte Elektronenmikroskopie herangezogen werden. Für den Einsatz dieser Verfahren werden Zellen oder Gewebe primär zu diagnostischen Zwecken durch zytologische (Zellabstriche, Feinnadelpunktion) und bioptische Verfahren (Nadelbiopsie und Stanzbiopsien) oder durch chirurgische Eingriffe (Probeexzision oder Operationen) entnommen. Derartige Zell- oder Gewebsentnahmen erfolgen häufig unter der Kontrolle bildgebender Verfahren. Die Techniken werden intensiv weiterentwickelt und erlauben einen zunehmend sensitiveren und spezifischeren Nachweis von Biomarkern.

Morphologische Techniken, häufig in Kombination mit Genotypisierung, werden in der Diagnostik vieler Krankheiten breit eingesetzt. Diese Verfahren sind z. B. besonders wichtig in der onkologischen Diagnostik und Forschung. Sie sind unerlässlich für die Typisierung von Tumoren, die Bestimmung der Tumorausbreitung, die Erkennung von Biomarkern und die Bestimmung der Sensitivität für Chemotherapeutika.

Kapitel 9

Pharmakogenetik: Einfluss der Gene auf Medikamente

Bei der Therapie mit einem Arzneistoff kann bei gleicher Dosis bei einer Patientin die gewünschte Wirkung erreicht werden, während bei einer anderen der gewünschte Arzneimitteleffekt ausbleibt oder sogar unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Dieses Phänomen wird als interindividueller Unterschied in der Pharmakotherapie beschrieben. Tatsächlich wird der Effekt, den ein Arzneistoff im menschlichen Organismus hat, durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Einer davon ist die Art und Weise, wie der Organismus den Arzneistoff aufnimmt und wieder ausscheidet. Nach der Verabreichung (sei es peroral, lokal oder direkt ins Blut) unterliegt ein Arzneistoff einer Vielzahl von Prozessen, welche letztendlich die an der Zielstruktur verfügbare Arzneistoffmenge bestimmen. Diese Prozesse werden unter dem Begriff der *Pharmakokinetik* zusammengefasst. Die *Pharmakodynamik* hingegen beschreibt die Wirkung eines Arzneistoffs auf den Körper.

Hinter den Prozessen der Pharmakokinetik stehen zahlreiche Proteine, welche die Funktion eines Enzyms, eines Transportproteins oder eines Rezeptors übernehmen. Ihre Aktivität und ihr Zusammenspiel bestimmen die Menge des Arzneistoffs im Körper und damit natürlich auch dessen Wirkungen. Kommt es zu einer Veränderung der Aktivität eines oder mehrerer der durch diese Proteine vermittelten Prozesse, so kann dies die Menge des Arzneistoffs im Organismus signifikant verändern. Obwohl ein Individuum eine gleiche Dosis eingenommen hat, kann daher die Menge im Organismus deutlich höher oder deutlich geringer ausfallen, was zu einer Steigerung der Wirkung bis hin zu toxischen Effekten oder zu einem Wirkungsverlust führen kann.

Im menschlichen Organismus findet sich der Bauplan für Proteine (Enzyme, Transportproteine, Rezeptoren) in den Genen. Die genetische Information kann zwischen den einzelnen Individuen variieren. Die Variabilität basiert dabei auf verschiedenen Varianten eines bestimmten Gens, welches zum Beispiel genetische Polymorphismen enthalten kann. Dies kann zu unterschiedlichen Mengen eines Proteins oder zu veränderter Ausprägung der Funktion eines Proteins führen.

9.1. Definition

Die Pharmakogenetik beschreibt den Zusammenhang zwischen der genetischen Information eines Individuums und der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Arzneistoffen. Im Fokus pharmakogenetischer Betrachtungen stehen Veränderungen in der Information von Genen, deren Produkte (Enzym, Rezeptor, Transporter) häufig direkt an der Pharmakokinetik eines Wirkstoffes beteiligt sind. Wie bereits oben erwähnt, fasst die Pharmakokinetik alle Mechanismen zusammen, die die Aufnahme, die Verteilung, die Veränderung durch körpereigene Enzyme und die Ausscheidung einer Substanz aus dem Körper beeinflussen. Die Veränderungen (z.B. Einzelbasenaustausche) der genetischen Information führen zu einer veränderten Aktivität des Genproduktes und damit zu einer anderen Kinetik des Arzneistoffs bei dem betroffenen Individuum. Zusammengefasst ist es das Ziel der Pharmakogenetik, durch einen genetischen Test diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die von einem bestimmten Arzneistoff besonders profitieren, oder diejenigen zu finden, die aufgrund ihres genetischen Hintergrundes ein vorhersehbares Risiko für das Auftreten von unerwünschten oder gar toxischen Arzneimittelwirkungen in sich tragen.

9.2. Genetische Variabilität

Das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) leistet einen wichtigen Beitrag in der Ausscheidung der Thiopurinanaloga Azathioprin, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin, die als Antimetabolite ein breites Feld an Indikationen abdecken. Antimetabolite sind Krebsmedikamente; sie werden als falsche Bausteine in die DNA eingebaut oder verhindern den Einbau der korrekten Bausteine und stören so die Zellteilung und den Stoffwechsel. Ungefähr 11 % der Individuen in einer europäischen Population sind Träger von genetischen Varianten des Gens TPMT. Die betroffenen Individuen weisen eine deutlich verminderte Inaktivierung der 6-Thioguanin-Nucleotide auf; dies führt bei gleicher Dosierung der Arzneistoffe zu deutlich höheren Konzentrationen der wirksamen Substanz im Körper. Träger der genetischen Varianten der TPMT benötigen also deutlich geringere Dosen für die gleiche Wirkung bzw. erfahren bei wesentlich geringeren Dosen Nebenwirkungen (Knochenmarksdepression), als dies bei Individuen zu beobachten ist, deren genetische Information für die TPMT unverändert ist. Es wird daher empfohlen, die Ausprägung der TPMT vor Beginn der Therapie zu bestimmen und die therapeutische Intervention an das Ergebnis anzupassen. Eine Besonderheit bei der Bestimmung der Ausprägung der TPMT ist, dass neben der genetischen Testung (sog. Genotypisierung) auch eine direkte Enzymak-

tivitätsmessung bei Patienten durchgeführt werden kann. Diese Messung der TPMT-Aktivität (sog. Phänotypisierung) ist allerdings nur zulässig, wenn das Individuum keine Transfusionen mit Erythrozyten erhalten hat.

9.3. Companion Diagnostics

Abacavir ist ein Reverse-Transkriptase-Inhibitor, welcher bei der Behandlung der HIV-Infektion Anwendung findet. Bei Individuen, die Träger eines bestimmten HLA-Genotyps (HLA-B*5701) sind, kommt es bei Einnahme der Substanz besonders häufig zu lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktionen. Es wird daher empfohlen, die genetische Ausprägung dieses Merkmals vor Therapiebeginn zu bestimmen und die Träger dieser HLA-Isoform nicht mit Abacavir zu behandeln. Das Genprodukt (HLA) ist Teil des Immunsystems des Menschen und steht nicht in direkter Assoziation mit dem Wirkungsmechanismus oder der Pharmakokinetik des Arzneistoffs. Trotzdem handelt es sich bei der Assoziation zwischen HLA-Typisierung und Substanz um Pharmakogenetik, denn wie bereits erwähnt macht die Pharmakogenetik durch eine genetische Testung Aussagen über den Therapieerfolg oder das Therapieversagen einer bestimmten Substanz bei einer Patientin.

Wenn eine therapeutische Intervention obligatorisch in Kombination mit einem medizinischen Test durchgeführt werden sollte, wie es bei Abacavir der Fall ist, so handelt es sich bei dem Test um ein sog. «*Companion Diagnostic*» (begleitendes diagnostisches Mittel). Die Testung des Biomarkers (hier die einer genetischen Variante) muss in klinischen Studien validiert worden sein und dient der Identifikation von Patientengruppen, die durch die Anwendung des entsprechenden Medikamentes besonders gefährdet sind oder besonders profitieren. Ein «*Companion Diagnostic*» kann entweder Bestandteil des Zulassungsverfahrens eines Medikamentes sein oder nach der Markteinführung entwickelt und als solches zugelassen werden. Die meisten zugelassenen Arzneimittel-Test-Kombinationen finden ihre Indikation in der Krebstherapie und die häufigsten pharmakogenetischen Analysen betreffen Gene der Pharmakodynamik. Ein Beispiel wäre Cetuximab (Erbix®), welches in Kombination mit diagnostischen Verfahren zur Identifikation von KRAS-Mutationen zugelassen wurde. Weitere Beispiele für in den Vereinigten Staaten zugelassene Analyseverfahren für pharmakokinetisch relevante Genvarianten sind in Tab. 5 aufgeführt. Diese Analyseverfahren werden als «*Complementary Diagnostics*» bezeichnet, bei denen zwar keine Verpflichtung zur Testdurchführung vor Anwendung eines Therapeutikums besteht, deren Durchführung jedoch einer individuellen

Risikobewertung dienen kann. Bei den meisten bis zum heutigen Tag beschriebenen Arzneimittel-Gen-Assoziationen, welche die Pharmakokinetik betreffen, ist der genetische Test als komplementäres Diagnostikum zu bewerten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können in der Schweiz die pharmakogenetischen Tests gemäss Tab. 6 verordnet werden.

9.4. Cytochrom P450 Enzyme

Das Enzymsystem «Cytochrom P450 2D6» (CYP2D6) ist in Bezug auf den Einfluss genetischer Varianten besonders gut untersucht. Dieses Enzymsystem katalysiert die Umwandlung von ca. 25 % der heute auf dem Markt verfügbaren Arzneistoffe und zeigt eine hohe Variabilität in seiner Aktivität. Die Aktivität des CYP2D6 reicht hier von *nicht vorhandener Aktivität* (sog. *Poor Metabolizer*, PM, 8 % der europäischen Bevölkerung) bis hin zu *vielfach erhöhter Aktivität* (sog. *Ultrarapid Metabolizer*, UM, 1 % der europäischen Bevölkerung), wobei Zwischenstufen (*Intermediate Metabolizer*, IM, und *Extensive Metabolizer*, EM) vorhanden sind. Die meisten Individuen sind EMs. Die individuelle Ausprägung der CYP2D6-Aktivität kann durch Erfassung der genetischen Information bestimmt werden. PMs tragen auf beiden Chromosomen genetische Information für funktionsunfähiges CYP2D6, während bei UMs eine Vermehrung der Kopien des Gens vorliegt und daher sehr viel mehr Enzym gebildet wird. Der Einfluss von CYP2D6 auf die Handhabung durch den Organismus ist für einige Substrate belegt. Aus diesen Beobachtungen haben sich jedoch bisher keine konkreten Empfehlungen für die klinische Anwendung ergeben, da häufig prospektive Studien bezüglich der Langzeitwirkung fehlen.

Eines der Beispiele für CYP2D6-Substrate ist Tamoxifen. Dieser selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) findet Anwendung in der Behandlung des ER-positiven Mammakarzinoms und wird durch das CYP2D6 aktiviert. Es konnte gezeigt werden, dass ein Fehlen des aktivierenden Mechanismus durch genetische Varianten die Bildung des aktiven Metaboliten reduziert, und es wird davon ausgegangen, dass dies den Erfolg der Therapie mit Tamoxifen beeinflussen kann. Dieser Zusammenhang wird auch in der Fachinformation erwähnt, muss jedoch nicht vor Beginn der Therapie evaluiert werden. Liegt bei einer Patientin die Information des Genotyps vor, können internationale Empfehlungen zur Integration in die Pharmakotherapie z.B. der Website pharmgkb.org entnommen werden. Hierbei handelt es sich um eine kontinuierlich gepflegte Plattform, welche nicht nur die global verfügbaren Studienergebnisse zur Pharmakogenetik zusammenfasst, sondern auch Empfehlungen von Zulassungsbehörden

zu Arzneimittel-Gen-Assoziationen veröffentlicht. Zusätzlich finden sich dort Empfehlungen zur Integration genetischer Informationen in die Pharmakotherapie und Pharmakovigilanz, welche durch globale Expertengruppen publiziert werden.

9.5. Weitere durch pharmakogenetische Effekte beeinflusste Arzneimittel

In den von Swissmedic publizierten Fachinformationen finden sich zahlreiche Beispiele, wo ein genetischer Einfluss auf die Wirkung und/oder Pharmakokinetik genannt wird (siehe hierzu auch Tab. 7), eine Bestimmung des Genotyps jedoch nicht obligatorisch ist. Gemäss Fachinformation des heute ohne Rezept erhältlichen Resyl plus® ist Codein kontraindiziert bei Patienten, die bekanntermassen ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer (UM) sind; zu Clopidogrel finden sich explizite Empfehlungen zur Dosisanpassung, und die Fachinformation zu Citalopram-Präparaten gibt ebenfalls Dosierungsempfehlungen und beschreibt die Effekte unter dem Stichwort Polymorphismus.

Tabelle 5: Liste der bei der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Analyseverfahren zum Nachweis genetischer Varianten in arzneimittelmetabolisierenden Enzymen (<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVivoDiagnostics/ucm330711.htm>).

Name des Testverfahrens	Firma	Anwendung
xTAG CYP2D6 Kit v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc.	Nachweis von Nucleinsäure-Veränderungen im CYP2D6 Genlokus
xTAG CYP2C19 KIT v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc	Identifikation von Patienten mit CYP2C19*2,*3 und *17
Spartan RX CYP2C19 Test System	Spartan Bioscience, Inc	Identifikation von Patienten mit CYP2C19*2,*3 und *17
Verigene CYP2C19 Nucleic Acid Test	Nanosphere, Inc.	Identifikation von Patienten mit CYP2C19*2,*3 und *17
INFINITI CYP2C19 Assay	INFINITI CYP2C19 Assay	Identifikation von Patienten mit CYP2C19*2,*3 und *17
Invader UGT1A1 Molecular Assay	Third Wave Technologies, Inc.	Nachweis des UGT1A1*28-Genotyps
Roche AmpliChip CYP450 Test for CYP2C19	Roche Molecular Systems, Inc	Nachweis des CYP2C19-Genotyps mit Anwendung als Hilfestellung zur Wahl der Dosierung und therapeutischen Strategie

Name des Testverfahrens	Firma	Anwendung
eSensor Warfarin Sensitivity Saliva Test	GenMark Diagnostics	Nachweis des CYP2C9*2 und*3-Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie
eQ-PCR LC Warfarin Genotyping kit	TrimGen Corporation	Nachweis des CYP2C9*2 und*3 Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie
Gentris Rapid Genotyping Assay – CYP2C9 & VKORC1	ParagonDx, LLC	Nachweis des CYP2C9*2 und*3 Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie
INFINITI 2C9 & VKORC1 Multiplex Assay for Warfarin	AutoGenomics, Inc.	Nachweis des CYP2C9*2 und*3 Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie
Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test and Verigene System	Nanosphere, Inc.	Nachweis des CYP2C9*2 und*3 Genotyps und des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-C1-(VKORC1)-Promoter-Polymorphismus; zur Identifikation von Risikopatienten bei der Warfarin-Therapie

Tabelle 6: Liste der pharmakogenetischen Tests, die durch jede Ärztin unabhängig vom Facharztstitel verordnet werden können. Genannt werden der jeweilige Arzneistoff und das dazugehörige Gen, welches in der Genotypisierung charakterisiert wird.³

Arzneistoff	Gen
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazepin	HLA-A*3101 und HLA-B*1502
6-Mercaptopurin, Azathioprin	Thiopurinmethyltransferase (TPMT)
5-Fluoruracil, Capecitabin	Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPYD)
Irinotecan	UDP-Glukuronyltransferase (UGT1A1)

3 www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokument-klv-anhang-3/liste-der-gaengigen-pharmakogenetischen-tests.pdf

Tabelle 7: Arzneimittel mit nichtonkologischen Indikationen, bei denen in der US-amerikanischen und in der schweizerischen (mit * gekennzeichnet) Fachinformation ein genetischer Einfluss auf die Wirkung und/oder die Pharmakokinetik genannt wird. Beispiele für Handelsnamen stehen in Klammern (Quelle: Taegtmeier et al.: Pharmakogenetik in der Praxis: warum, wie, wann? Teil 1. Schweiz Med Forum 2012;12(42):808–811).

Gen	Arzneimittel (Handelsname)
CYP2C9	Celecoxib (Celebrex®)*
CYP2C19	Clopidogrel (Plavix®)*; Diazepam (Valium®); Esomeprazol (Nexium®)*; Omeprazol*; Rabeprazol (Pariet®)*; Voriconazol (Vfend®)*
CYP2D6	Aripiprazol (Abilify®)*; Atomoxetin (Strattera®)*; Carvedilol (Dilatrend®)*; Clozapin (Leponex®); Codein*; Doxepin (Siquan®)*; Fluoxetin (Fluctine®)*; Metoprolol (Beloc Zok®)*; Propafenon (Rytmonorm®)*; Propranolol (Inderal®); Risperidon (Risperdal®)*; Tetrabenazin (Xenazine®)*; Terbinafin (Lamisil®); Tolterodin (Detrusitol®)*; Tramadol (Tramal®)*; Venlafaxin (Efexor®)
HLA-A*3101	Carbamazepin (Tegretol®)*
HLA-B*1502 (nur bei Personen mit asiatischer Herkunft)	
HLA-B*5701	Abacavir (Ziagen®, in Kivexa® und Trizivir®)*
NAT2	Isoniazid*
TPMT	Azathioprin (Imurek®)*; 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol®)*
UGT1A1	Paracetamol

Kapitel 10

Personalisierte Medizin in der Onkologie

In der gegenwärtigen klinischen Onkologie lassen sich Personalisierte Medizin bzw. Präzisionsmedizin nur vor dem Hintergrund des rasanten Fortschritts in der biologischen und biomedizinischen Grundlagenforschung verstehen. Ein Meilenstein in der Geschichte der Krebsforschung war die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms, die im Jahr 2003 abgeschlossen wurde. Der nachfolgend mit der Entwicklung von Technologien der nächsten Generation verbundene Kostenrückgang bei der Gensequenzierung ebnete den Weg für populationsbasierte Sequenzierungsprojekte wie The Cancer Genome Atlas (TCGA) und das International Cancer Genome Consortium (ICGC). Und schliesslich gestattete die Entwicklung von Hochdurchsatztechniken eine detailliertere Analyse der molekularen Mechanismen, die der Krebsbiologie zugrunde liegen, dies im Rahmen der allgemein als Omics-Wissenschaften bezeichneten Fachgebiete (siehe Kap. 8). Dazu gehören die Untersuchung der Genomvarianten (Genomik), der epigenetischen Veränderungen (Epigenomik), der Genexpression (Transkriptomik), der Proteinexpression (Proteomik) sowie der niedermolekularen Wirkstoffe (Metabolomik). Diese Fortschritte ermöglichten es, therapeutisch nutzbare, für bestimmte Zellfunktionen wichtige Gene sowie Genmutationen zu identifizieren und relevante klinische Wirkmechanismen zu entwickeln.

Heute liefert ein solches molekulares Profiling wertvolle ergänzende Informationen zu herkömmlichen histologischen Untersuchungen und zur Anamnese und ermöglicht damit eine neue Klassifizierung, die zu spezifischeren Entscheidungen im Hinblick auf Diagnostik, Risikostratifizierung, Prognose und Therapieverlauf führt. Abb. 9 bietet eine Übersicht über die derzeit in Entwicklung befindlichen und angewandten personalisierten Ansätze in der Onkologie. Die auf individuelle genetische und molekulare Marker gestützte Präzisionsmedizin ist in der Onkologie bereits Realität und findet auf immer breiterer Ebene Eingang in die derzeitige klinische Praxis. Diese Entwicklung wird begünstigt durch die zunehmend schnellere Erfassung und Analyse von biologischen, epidemiologischen und klinischen Daten sowie von Informationen zur Lebensweise und von Erfahrungswerten, über die der Patient selbst Auskunft gibt.

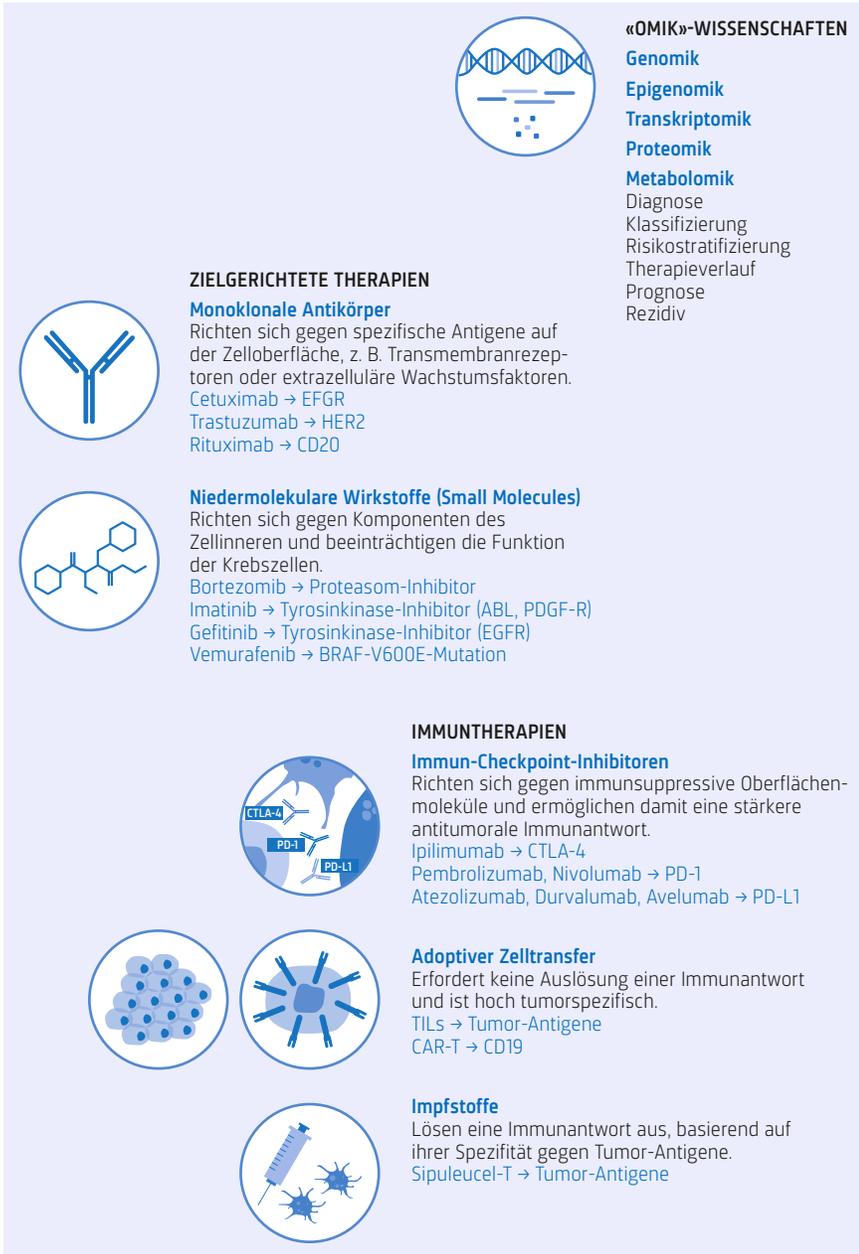


Abbildung 9: Übersicht über die personalisierten Ansätze in der Onkologie.

10.1. Zielgerichtete Therapien

Die genetischen und molekularen Erkenntnisse über das Krebsgeschehen führen derzeit zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie: von einem allgemeinen hin zu einem auf das individuelle Krankheitsgeschehen zugeschnittenen Ansatz, der sich nach den jeweils spezifischen Mutationen oder Genexpressionsmustern richtet. Einer der ersten Ansätze auf dem Weg zur Personalisierten Medizin in der Onkologie war die Verwendung der Östrogen- und der Progesteron-Rezeptorexpression als prognostische und prädiktive Marker bei Brustkrebspatientinnen. Der sogenannte triple-negative Brustkrebs bildet eine Untergruppe, die durch die fehlende Expression des Östrogen- und des Progesteronrezeptors sowie des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) gekennzeichnet ist. Durch das Fehlen dieser Zielstrukturen sprechen solche Tumoren nicht auf Hormontherapien oder gegen HER2 gerichtete Therapien an und sind daher mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. BRCA-Mutationen, die insbesondere mit einem erhöhten Brust-, Ovarial- oder Prostatakrebsrisiko assoziiert sind, dienen als prädiktive Marker mit Auswirkung auf Überwachung und Behandlung. Ein weiteres Beispiel ist das Adenokarzinom der Lunge. Mit der klassischen Histopathologie liessen sich Lungenkarzinome lediglich in kleinzellige oder nicht-kleinzellige, squamöse oder Adenokarzinome einteilen. Dank der Fortschritte in der Molekularbiologie konnten spezifische, onkogenetisch relevante molekulare Veränderungen erkannt werden – unter anderem ALK-, ROS1- und RET-Translokationen, EGFR-, BRAF-, HER2- sowie andere Mutationen. Damit waren die Voraussetzungen für eine genauere molekulare Klassifizierung und Behandlungswahl geschaffen. Entsprechend wurden mittels Genom-Scanning bei 66 % der untersuchten malignen Melanome BRAF-Mutationen festgestellt, was zur Entwicklung zielgerichteter Therapien für diese Patienten führte.

Allerdings limitieren Resistenzentwicklungen infolge sekundärer somatischer Mutationen die Gesamtdauer des klinischen Wirkens, weshalb ein dringender Entwicklungsbedarf für innovative Behandlungsstrategien besteht. Wie diese und viele andere Forschungsergebnisse sich fortlaufend auf die Praxis der Onkologie niederschlagen, wird nachfolgend am Beispiel der Fortschritte bei den Immuntherapien in der Onkologie verdeutlicht.

10.2. Immuntherapien in der Onkologie

Ein alternativer Behandlungsansatz, der sich in den letzten Jahren immer stärker durchsetzt und im weiteren Sinne zu den personalisierten Therapien gehört, ist die Immuntherapie. Insbesondere hat die Bestimmung von «Immune Checkpoint»-Molekülen auf Immun- und/oder Krebszellen zur Entwicklung entsprechender Inhibitoren geführt, die die Immunantwort der einzelnen Patientin gegen einen wachsenden Tumor (re-)aktivieren sollen. Für diese Immune-Checkpoint-Inhibitoren, die in die Signalwege des CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4) oder des PD-1 (Programmed Death Protein 1) bzw. des PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) eingreifen, wurde in den letzten Jahren ein signifikanter Nutzen bei unterschiedlichen Krebsarten belegt. Allerdings weisen diese Therapien ein besonderes Toxizitätsprofil im Hinblick auf inflammatorische oder Autoimmunereignisse auf. Immunbezogene unerwünschte Ereignisse (immune-related Adverse Events, irAEs) aller Schweregrade wurden bei 60–85 % der mit CTLA-4-Inhibitor, 74–85 % der mit PD-1-Inhibitor, 57–60 % der mit PD-L1-Inhibitor und bei bis zu 95 % der mit einer Kombination dieser Wirkstoffe behandelten Patienten beobachtet. Obwohl diese irAEs in den meisten Fällen nur temporär auftreten und/oder mit Kortikosteroiden oder zusätzlichen Immunsuppressiva behandelt werden können, kann es in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Situationen und sogar Todesfällen kommen. Über spätmanifeste und langfristige oder gar bleibende irAEs weiss man derzeit noch wenig; hierzu sind langfristige Untersuchungen erforderlich. Derzeit werden neue Biomarker zur Personalisierung von Immuntherapien erforscht. Beispielsweise wurde die PD-L1-Expression als ein prädiktiver Marker für das Therapieansprechen und das Überleben bei Lungenkrebs identifiziert, wobei allerdings der prädiktive Wert bei einzelnen Krebsarten schwankt. Darüber zeigte sich, dass die Tumormutationslast bei verschiedenen Tumorarten mit dem klinischen Nutzen und dem Überleben korrelieren. Die Entwicklung unterstützender Versorgungsmaßnahmen zur Früherkennung und -behandlung oder gar zur Vorhersage und Prävention dieser unerwünschten Ereignisse wird derzeit in der Schweiz in klinischen Studien untersucht.

Ein zweiter personalisierter Ansatz der Krebsimmuntherapie ist der adoptive Zelltransfer (Adoptive Cell Transfer, ACT). Hier können zwei unterschiedliche Strategien eingesetzt werden. Bei der ersten Strategie, die derzeit in Lausanne als erstem Zentrum in der Schweiz geprüft wird, werden tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) aus einem Teilresektat des Tumors auf Basis ihrer Reaktivität gegen den Tumor ausgewählt, *ex vivo* angezüchtet und dem Patienten anschliessend reinfundiert. Mit solchen TIL-Therapien konnte bei bis zu 50 % der Patienten

ten mit metastasiertem Melanom eine objektive Regression erzielt werden. Die zweite Strategie basiert auf der gentechnischen Veränderung von T-Lymphozyten durch chimäre Antigenrezeptoren (CARs). Dabei werden normale T-Zellen durch den Einbau von CARs, die spezifische Tumorantigene erkennen, zu Zellen mit erhöhter antitumorale Aktivität «umprogrammiert». CARs lassen sich erzeugen, indem tumorantigenerkennende Antikörperfragmente an intrazelluläre Signalketten gekoppelt und anschliessend in die T-Zellen eingeschleust werden. Zwei autologe CAR-T-Zell-Therapeutika (Kymriah™ und Yescarta™) wurden vor kurzem von der FDA zur Behandlung von CD19-positiven B-Zell-Malignomen bei pädiatrischen bzw. erwachsenen Patienten zugelassen. Die Gesamtansprechraten betragen 83 % bei Kymriah™ und 72 % bei Yescarta™. Obwohl CARs bei der Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen nachweislich von Nutzen waren, sind sie bei soliden Tumoren bislang nur eingeschränkt einsetzbar, hauptsächlich wegen fehlender tumorspezifischer Antigene sowie aufgrund der mit ihnen verbundenen Sicherheitsbedenken und der geringen Gewebepenetration.

Schliesslich gestatteten die Fortschritte auf dem Gebiet der Genomik und Transkriptomik eine genauere Charakterisierung der Krebszellen und ihres Mikromilieus. Die Identifizierung spezifischer Tumorantigene begünstigte die Entwicklung von Impfstoffen auf Basis der Präsentation dieser Antigene durch dendritische Zellen der Patienten. Nach einer *in vitro* erfolgenden Antigenbeladung und Ausreifung werden diese Zellen dem Patienten mit oder ohne stimulierte T-Zellen reinfundiert, um eine antitumorale Immunantwort auszulösen. Nach diesem Prinzip wurde Provenge™ (Sipuleucel-T) entwickelt, der erste therapeutische Krebsimpfstoff, der im Jahr 2010 von der FDA zugelassen wurde. Die beiden wichtigsten limitierenden Faktoren bei Krebsimpfstoffen sind allerdings eine generell geringe Antigenität der Zielantigene sowie eine hohe Tumorerheterogenität. Sequenzierungsansätze der nächsten Generation trugen zur Identifizierung neu entstehender spezifischer Tumor-«Neoantigene» bei, die als potenzielle therapeutische Zielstrukturen der Krebsimmuntherapie zunehmend von Interesse sind. In Zukunft wird durch die detaillierte Charakterisierung des patientenspezifischen Tumor-Neoantigen-Spektrums, in Verbindung mit einer algorithmusbasierten Vorhersage der Immunogenität solcher Neoantigene, ein genauer zugeschnittenes Krebsimpfstoffdesign möglich sein. Solche Ansätze sind auch Gegenstand derzeit laufender Schweizer Studien.

10.3. Neue Anwendungsbereiche der Personalisierten Medizin in der Onkologie

Mit den wissenschaftlichen Fortschritten bei der Charakterisierung der systemischen Faktoren, die den Verlauf der Krebsprogression und das Therapieansprechen beeinflussen, zeichnen sich immer mehr Determinanten ab, die bei der Personalisierten Medizin im Allgemeinen und bei der sogenannten Präzisionsonkologie im Besonderen zu berücksichtigen sind. In jüngerer Zeit haben beispielsweise mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen dem intestinalen Mikrobiom und der Wirksamkeit von Krebsimmuntherapien belegt. Eine Mikrobiomanalyse vor einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren könnte somit Hinweise darauf geben, ob die Immunlage einer Patientin für eine günstige antitumorale Immunantwort förderlich ist. In enger Anlehnung an dieses Konzept wurde ausserdem nachgewiesen, dass Ernährungsgewohnheiten oder damit zusammenhängende Komorbidität wie Adipositas einen entscheidenden Einfluss auf die Regulierung des Ansprechens auf Krebsbehandlungen haben können. Später wurde belegt, dass Komorbidität und damit zusammenhängende Begleitmedikationen – z. B. Steroide oder Antibiotika – sich bei vielen Patientinnen auf die Wirksamkeit von Immuntherapien auswirken können. Darüber hinaus lieferten neue Studien grundlegende Erkenntnisse über die zeitliche und räumliche Entwicklung eines wachsenden Tumors und trugen damit zum Verständnis sowohl der inter- als auch der intraindividuellen Heterogenität und der Entwicklung von Therapieresistenzen bei. Um «stets der richtigen Person zum richtigen Zeitpunkt die richtige Behandlung» zukommen zu lassen, bedarf es daher unbedingt einer durchdachten Planung und einer sorgfältigen Evaluierung von Kombinationstherapien, ihrer Dosierung und ihres zeitlichen Ablaufs.

Angesichts all dieser Ansätze, die in die klinische Routineversorgung bereits einfließen, lässt sich erahnen, dass die Komplexität der Behandlungsentscheidungen weiter zunehmen wird. Es bedarf daher eines interdisziplinären und interprofessionellen Ansatzes, der Grundlagen- und klinische Forschung mit der Praxis verbindet. Mit Blick darauf wurden an Schweizer Krebszentren mehrere molekulare «Tumorboards» eingerichtet; ferner sollen Initiativen wie das Swiss Personalized Health Network die Entwicklung von Forschungsprojekten in dieser Richtung fördern. Durch die Komplexität und den hohen Individualisierungsgrad im Zusammenhang mit der personalisierten und der Präzisionsonkologie werden Patientenschulung und -kommunikation noch wichtiger. Beispielsweise kann das Verfahren zur Einholung der informierten Einwilligung mehr Aufmerksamkeit erfordern und darf sich nicht auf allgemeine Informationen stützen. Viele Kommunikationsprobleme weisen jedoch Ähnlichkeit mit

allgemeinen Kommunikationsproblemen in der Onkologie und Präzisionsmedizin auf (siehe auch Kap. 16). Gesundheitsfachpersonen müssen beim Überbringen schlechter Nachrichten Zuversicht vermitteln und sicherstellen, dass eine angemessene gemeinsame Entscheidung für oder gegen die entsprechenden Behandlungen getroffen werden kann.

Um das volle Potenzial der Personalisierten Medizin in der Onkologie auszuschöpfen, können als Leitprinzipien die «4 Ps» herangezogen sowie durch ein fünftes, onkologie-spezifisches **P** ergänzt werden:

- **Prädiktiv:** Feststellung des Erkrankungsrisikos, der Prognose oder des Ansprechens auf eine bestimmte Behandlung;
- **Personalisiert:** Abstimmung der Therapien auf die jeweiligen Risiken bzw. gesundheitlichen Voraussetzungen des einzelnen Patienten oder spezifischer Patientenpopulationen;
- **Präventiv:** Orientierung auf Gesundheit/Wohlbefinden; Prävention/Abmilderung der Krankheitsauswirkungen;
- **Partizipatorisch:** Einbeziehen von Patienten, Leistungserbringern sowie Kosten- und Entscheidungsträgern;
- **Psychokognitiv:** Berücksichtigung der den Patienten und seine Angehörigen betreffenden psychologischen, kognitiven, emotionalen und sozialen Aspekte.

Kapitel 11

Datenwissenschaften in der Personalisierten Medizin

Ziel der Personalisierten Medizin ist es, die Wahrscheinlichkeit des individuellen Therapieerfolgs zu erhöhen, das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren und frühere und genauere Diagnosen und Präventionsmassnahmen zu ermöglichen. Der Schlüssel zu diesen Verbesserungen ist eine hochauflösende Stratifizierung (d. h. eine Einteilung in homogenere Untergruppen) von Individuen. Während in der Vergangenheit Therapieindikationen oft sehr breit gefasst waren («one drug for all»), versucht die Personalisierte Medizin kleinere und spezifischere Patientengruppen zu identifizieren, die dann in gleicher Weise behandelt werden, bis hin zur 1-Personen-Gruppe, also der individualisierten Therapie. Dies gilt für die somatische genauso wie für die psychiatrische Medizin.

Die Stratifizierung basiert auf Biomarkern, also Grössen, die für jede Patientin messbar und hinreichend reproduzierbar sind und die die ursprünglich heterogene Patientengruppe in homogenere Untergruppen separieren. Viele Biomarker stammen aus molekularen Messungen, wie z. B. Genomik, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik usw. und aus bildgebenden Verfahren wie z. B. MRT, CT usw. Daneben gewinnen auch Daten zum Lifestyle, z. B. erfasst durch Wearables, an Gewicht. Von besonderer Bedeutung ist auch die Krankengeschichte der Patientin, die idealerweise in ihrer elektronischen Patientenakte zusammengefasst und zugänglich ist.

Wie findet man nun Untergruppen von Patienten mit ähnlichem Therapieansprechen? Dazu müssen in der Fülle der oben erwähnten Daten Biomarker entdeckt werden, d. h. solche Messungen, die eine Einteilung in homogenere Untergruppen ermöglichen. Ein solcher Biomarker ist z. B. HER2. Brustkrebs-Patientinnen, deren Tumorzellen diesen Rezeptor überexprimieren, können mit Trastuzumab (Herceptin®) behandelt werden, da der Wirkstoff (ein monoklonaler Antikörper) spezifisch gegen diesen Rezeptor wirkt. Wenn der Tumor aber nicht HER2 überexprimiert, dann hat Trastuzumab auch keinen positiven Effekt und kann sogar Schaden verursachen. Die FDA zählt zurzeit etwa 160 solcher pharmakogenetischer Biomarker, die für die Stratifizierung anhand des Therapieansprechens zugelassen sind.

11.1. Biomarkersignaturen

Ein einzelner Biomarker ist jedoch oft nicht ausreichend, um eine gute Stratifizierung zu erreichen. Vielen Erkrankungen liegen komplexe molekulare Veränderungen zugrunde, die sich nur durch die Kombination mehrerer Biomarker erfassen lassen. Ein Beispiel einer solchen Biomarkersignatur ist der 2007 von der FDA zugelassene MammaPrint™. Dieser prognostische Brustkrebstest besteht aus 70 Genen, die gemeinsam die Entstehung von Metastasen und den Erfolg einer Chemotherapie vorhersagen. Die Stratifizierung in eine Gruppe niedrigen und eine Gruppe hohen Risikos erfolgt anhand eines Scores, der definiert ist als die gewichtete Summe der Expressionswerte der 70 Gene. Zur vollständigen Beschreibung der Signatur gehören also neben den 70 Genen auch 70 Gewichte und ein Schwellenwert, der die Niedrigrisiko- von der Hochrisikogruppe separiert.

Komplexe Biomarkersignaturen können nur noch mithilfe von Computerprogrammen dargestellt und angewandt werden, da sie eine Vielzahl von Parametern beinhalten und verknüpfen. Methoden der Bioinformatik und der künstlichen Intelligenz erlauben es, Algorithmen und Programme zu entwickeln, die Vorhersagen anhand sehr grosser Datenmengen, z. B. vollständiger molekularer Profile, machen. Dieser Ansatz findet z. B. in molekularen Tumorboards Anwendung. Genomweite DNA- und RNA-Profile werden bereits heute routinemässig für die Diagnostik und Therapieauswahl in der Onkologie herangezogen. Um diese Daten zu nutzen, bedarf es zunächst einer sorgfältigen statistischen Analyse, da Omics-Daten generell mit erheblichen Amplifizierungs- und Sequenzierfehlern behaftet sind. Die normalisierten Profile werden dann integriert und gemeinsam hinsichtlich Therapieoptionen interpretiert. Das Ergebnis wird meist mittels eines Reports von einem Experten in klinischer Bioinformatik an das Tumorboard kommuniziert.

11.2. Ableitung prädiktiver Modelle

Mithilfe der Bioinformatik und der Datenwissenschaften lassen sich aus den grossen Datenmengen, die jeden einzelnen Patienten sehr genau charakterisieren, prädiktive Modelle ableiten. Zu diesem Zweck kommen Methoden der Künstlichen Intelligenz, insbesondere des maschinellen Lernens, des Data Minings und der Statistik zum Einsatz. Die Entdeckung komplexer Biomarkersignaturen und -modelle ist aus einer Reihe von Gründen eine sehr schwierige statistische und rechnerische Aufgabe. Zum einen zeichnen sich die zugrunde liegenden Daten bedingt durch Messungenauigkeiten fast immer durch eine

hohe Unvollständigkeit und Fehlerhaftigkeit aus. Zum anderen gibt es in typischen Datensätzen viel mehr beobachtete Werte je Patient als Patienten insgesamt. Während Big Data im Allgemeinen schlicht für grosse Datenmengen steht, ist es in der Medizin meist die hohe Dimension der Daten (z.B. genomweite Messungen, Bilder bestehend aus vielen Pixeln, lange Zeitreihen von Wearables), die das Erkennen von Mustern erschwert. So gibt es z.B. mehr als 10^{200} Möglichkeiten, 70 aus 20 000 Genen auszuwählen.

Maschinelle Lernverfahren sind Methoden, die in solch riesigen Datenmengen ein oder einige wenige besonders vielversprechende Modelle finden. Beim sogenannten überwachten maschinellen Lernen werden funktionale Zusammenhänge zwischen den Prädiktoren, d.h. den beschreibenden Merkmalen, und einer Zielvariablen, also der vorherzusagenden Grösse, gelernt. Relevante Zielvariablen können Klassifizierungen, z.B. in niedriges oder hohes Risiko, kontinuierliche Werte, z.B. die Krankheitsschwere, oder Ereigniszeiten, wie etwa die Überlebenszeit, sein. Der MammaPrint™ ist demnach ein lineares Modell, das Tumore anhand von 70 Genexpressionswerten binär klassifiziert. Beim unüberwachten maschinellen Lernen ist dagegen keine Zielvariable definiert. Beim Clustering wird z.B. versucht, die Beobachtungen anhand ihrer Merkmale so zu gruppieren, dass homogenere Teilgruppen entstehen. Beide Klassen maschineller Lernverfahren finden häufig Anwendung in der Medizin zur Identifizierung von Patientenuntergruppen (Stratifizierung) und zur Konstruktion prädiktiver Modelle des Therapieansprechens (Vorhersage).

11.3. Validierung

Wenn statistische und maschinelle Lernmodelle für Diagnostik, Prognostik und die Vorhersage von Therapieerfolg benutzt werden, dann kommt der Korrektheit und Genauigkeit der Vorhersagen grosse Bedeutung zu. Um die Güte der Vorhersage oder Stratifizierung abzuschätzen, reicht es nicht aus, diese auf der Basis desselben Datensatzes zu erheben, der für die Konstruktion des Modells verwandt wurde. Es ist bekannt, dass dieser Schätzer überoptimistisch ist. Mit anderen Worten, er wird einen kleineren Fehler suggerieren, als tatsächlich auf neuen, zuvor ungesehenen Daten zu erwarten ist. Eine solide Validierung von klinischen Modellen umfasst deshalb folgende Schritte: (1) eine interne Validierung auf dem ursprünglichen Datensatz mittels Kreuzvalidierung, bei der sukzessive ein Teil der Daten zum Schätzen der Vorhersagegenauigkeit zurückgehalten und das Modell auf den verbleibenden Daten gelernt wird; (2) eine externe Validierung in einer unabhängigen Kohorte, um den möglichen Bias bei der Zusammenstellung

der ursprünglichen Entdeckungskohorte zu eliminieren; und (3) Validierung in einer prospektiven klinischen Studie im Vergleich zum «Standard of Care». Der gesamte Prozess ist sehr zeit- und kostenintensiv, und es überrascht daher nicht, dass es bisher nur wenige klinisch validierte Modelle gibt.

11.4. Infrastrukturelle Voraussetzungen

Bioinformatik und Datenwissenschaften können nur dann für die Medizin nützliche Modelle generieren, wenn die zugrunde liegenden Daten in der nötigen Quantität und Qualität zur Verfügung stehen. Im Hinblick darauf bedarf es national und international einer Harmonisierung der unterschiedlichen Datentypen und Informationssysteme. Grosser Handlungsbedarf besteht auch bei der Datenorganisation, d. h. beim Erfassen und Aufbereiten von Patientendaten, von biologischen Basisdaten (einschliesslich Biodatenbanken) und Omics-Daten sowie bei strukturierten Prozessen. Diese sollen eine nationale Interoperabilität von verschlüsselten Daten aus den Spitälern und Forschungsstrukturen gewährleisten, und zwar unter Beachtung von gesetzlichen Vorgaben, optimaler Datensicherheit und Datenschutzbedingungen.

In der Schweiz haben diese Herausforderungen den Bund dazu veranlasst, die SAMW 2016 mit dem Aufbau des «Swiss Personalized Health Network» (SPHN) zu beauftragen. Mit dem SPHN wird die Infrastruktur aufgebaut, um die vielfältigen gesundheitsbezogenen Daten für die Forschung und Innovation nutzbar zu machen.

Für den Zeitraum 2017–2020 liegt der Fokus beim Aufbau einer national koordinierten Dateninfrastruktur. Damit können lokale und regionale Informationssysteme harmonisiert und die Dateninteroperabilität gewährleistet werden. Ein weiterer Schwerpunkt liegt bei den klinischen Datenmanagementsystemen, die den sicheren Austausch von Patientendaten (z. B. Krankheitsphänotypen) ermöglichen sollen. Langfristig ist auch die Integration von öffentlichen Gesundheitsdaten, Kohortenstudien und Daten von gesunden Bürgern denkbar.

11.5. Grenzen der Datenwissenschaften

Auch wenn bereits heute sehr mächtige datenwissenschaftliche Werkzeuge zur Verfügung stehen, auf denen ganze Wirtschaftszweige basieren, so bleiben speziell für die biomedizinischen Datenwissenschaften noch viele Fragen offen. Zum Beispiel ist in medizinischen Anwendungen neben der Güte der Vorhersage oder Stratifizierung auch die Interpretierbarkeit der Modelle von grossem Interesse, da sie die Akzeptanz von modellbasierten Vorhersagen erhöht. Die Methoden des maschinellen Lernens sind zwar gut geeignet, komplexe Muster in grossen Datenmengen zu finden und möglichst genaue Vorhersagen zu machen, aber sie können keine mechanistischen oder kausalen Zusammenhänge aufklären. Die Verfahren basieren meist auf der Entdeckung von Korrelationen, aber Korrelationen implizieren im Allgemeinen keine Kausalität. Auf der Suche nach Biomarkersignaturen führt dies z.B. häufig dazu, dass eine Vielzahl von verschiedenen Signaturen die gleiche optimale Vorhersagegüte erreichen. Nach Entdeckung des MammaPrint™ wurden beispielsweise viele weitere 70-Gen-Signaturen von gleicher Qualität gefunden. Die Modelle, die maschinelle Lernverfahren finden, sollten daher stets als Hypothesen angesehen werden, die anschliessend mit anderen wissenschaftlichen Methoden (z. B. Randomized Controlled Trials, Longitudinal Observational Studies) überprüft werden müssen.

Die Personalisierte Medizin ist ohne die Bioinformatik und die Datenwissenschaften nicht denkbar. Grosse Genom-, Bild- und Lifestyle-Datensätze sowie Fortschritte in der Künstlichen Intelligenz geben Anlass zur Hoffnung, dass auf diese Weise auch medizinischer Fortschritt langfristig und nachhaltig generiert werden kann, der zu besseren Therapien und niedrigeren Kosten führt. Dennoch ist die Liste der Erfolgsgeschichten bisher überschaubar. Es ist wahrscheinlich, dass dies zumindest zum Teil eine Konsequenz der molekularen Komplexität vieler Krankheiten ist und auch damit zusammenhängt, dass selbst moderne Hochdurchsatzverfahren von diesen Systemen nur sehr beschränkte Beobachtungen erlauben.

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.

Das Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) verlangt vor und nach jeder genetischen Diagnostik eine genetische Beratung (siehe Kap. 14.1.). Genetische Beratung ist in der Schweiz eine ärztliche Tätigkeit, welche als Pflichtleistung von der Grundversicherung bezahlt wird.

13.1. Ablauf der genetischen Beratung

Genetische Beratung umfasst folgende Schritte, wobei je nach Ausgangssituation die einzelnen Schritte mehr oder weniger aufwendig ausfallen:

- Erfassen und Erfragen der Erwartungen des Ratsuchenden
- Erstellen eines Stammbaumes über mindestens 3 Generationen
- Aufnahme der persönlichen Anamnese des Ratsuchenden sowie aller in der Familie betroffenen Familienmitglieder (je nach Situation sind dafür medizinische Unterlagen zu organisieren)
- sorgfältige klinische Beurteilung der Patientin (einschliesslich Dysmorphien und Fehlbildungen), wobei auf die spezifische Fragestellung geachtet werden muss
- Abgrenzung zu nichtgenetischen Ursachen einschliesslich Wirkung äusserer Einflüsse
- Indikationsstellung und Patienteninformation über die möglichen genetischen/genomischen Analysen einschliesslich der Aussagekraft, der Grenzen, möglicher unklarer und/oder Zufallsbefunde sowie der Kostenfolgen
- Unterstützung der individuellen Entscheidungsfindung bei der Einwilligung zu genetischen Untersuchungen
- Interpretation und Besprechung der Resultate und deren individuellen Bedeutung für den Ratsuchenden
- Information über Präventionsmassnahmen und/oder Behandlungsstrategien, oft multidisziplinär
- Möglichkeiten weiterführender Diagnostik (wie auch z. B. Pränatal- und/oder Präimplantationsdiagnostik)
- Berechnung und Informationen über Erkrankungsrisiken für weitere Familienangehörige
- Information über Patientenorganisationen und andere unterstützende Angebote
- Information über Notwendigkeit einer medizinisch-genetischen Reevaluation

13.2. Anwendungsbereiche

Genetische Erkrankungen und damit verbundene medizinisch-genetische Fragestellungen kommen in fast allen spezialärztlichen Fachgebieten vor und können in allen Altersgruppen diagnostiziert werden. Zuweisungen für eine genetische Beratung erfolgen vor allem aus folgenden Gründen:

- 1) Patienten, die unter einem bisher undiagnostizierten, komplexen, chronischen Problem leiden bzw. syndromale Erkrankungen, Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen aufweisen und bei denen der Verdacht auf eine genetische Ursache vorliegt. Die Fortschritte der molekularen Hochdurchsatzsequenzierung (HDS) erlauben es, dieser Patientengruppe und deren Familien häufiger und rascher diagnostische Antworten zu vermitteln. Die grosse Herausforderung besteht jedoch in der Interpretation unklarer Befunde, die allenfalls weitere Familiensegregationsstudien und das Abwarten neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse erfordern, um mehr Klarheit zu gewinnen. Einzelne Patienten/Familien bleiben mehrere Jahre in der diagnostischen Unsicherheit, was sehr belastend sein kann. Ausserdem muss auf die Möglichkeit von Zufallsbefunden aufmerksam gemacht werden. Es ist ganz entscheidend, vor der genetischen Analyse im Rahmen der genetischen Beratung auf diese potenziellen Problembereiche aufmerksam zu machen, um Patienten bzw. Familien zu identifizieren, die auf unklare Befunde bzw. Zufallsbefunde verzichten möchten.
- 2) Patientinnen, die vor und/oder nach der Abklärung einer meist schwerwiegenden und seltenen monogenen Krankheit stehen. Hier muss insbesondere die Mutationsdetektionsrate klar vermittelt werden, da bei sehr variantenreichen monogenen Krankheiten oft (noch) nicht alle krankheitsverursachenden Gene bekannt sind. Auch hier besteht die Möglichkeit unklarer Befunde.
- 3) Angehörige von Patienten der Gruppe 1 oder 2, für die das Erkrankungsrisiko bei familiären erblichen Erkrankungen geklärt werden soll, einschliesslich der Empfehlungen für präventive Untersuchungen (wenn vorhanden), aber auch der Unwägbarkeiten, wenn es keine kurative Therapie gibt.
- 4) Pränatale genetische Beratungssituationen, bei denen eine klar oder potenziell genetische Erkrankung beim Fötus festgestellt wurde und umfassend über das zu erwartende Krankheitsbild und therapeutische Optionen (inkl. Möglichkeiten eines Schwangerschaftsabbruchs) gesprochen werden muss.

13.3. Health risk counseling

Die Ausweitung der genetischen Beratung auf die Vermittlung von Risikostratifizierungen erfordert neue, patientengerechte Informationsmodelle. Der Fokus verlagert sich hier von Kranken und deren Familienangehörigen auf gesunde Personen mit molekulargenetischen Zufallsbefunden und Trägerstatus von rezessiven Erkrankungen. Bei Paaren, die gesunde Mutationsträger des gleichen krankheitsverursachenden rezessiven Gens sind, wird es hauptsächlich um familienplanerische Informationen inkl. Pränatal- und/oder Präimplantationsdiagnostik gehen. Solche Paare stellen eine neue Gruppe von Ratsuchenden dar, da sie keine eigene Erfahrung mit der betreffenden Krankheit haben. Was die Zufallsbefunde anbelangt, betreffen diese typischerweise medizinisch relevante monogene Krankheiten mit hoher Penetranz (z.B. Mutation im BRCA1- oder -2-Gen), relevante pharmakogenetische Informationen zum Medikamentenmetabolismus sowie Prädispositionen (SNPs) für multifaktorielle Erkrankungen. Bei der Identifizierung von monogenen Erkrankungen wird entscheidend sein, ob effektive vorbeugende und/oder therapeutische Massnahmen zur Verfügung stehen. Es wird Aufgabe der genetischen Beratung sein, die Personen in multidisziplinärer Zusammenarbeit zu einer für sie richtigen Entscheidungsfindung zu führen. Was die Identifizierung von SNPs für die multifaktoriellen Erkrankungen angeht, sind für die meisten Krankheiten vor der Anwendung eines klinisch relevanten «risk assessment» noch weitere wissenschaftliche Fortschritte insbesondere in der Gen-Umwelt-Interaktion, aber auch in der Gen-Gen-Interaktion zu erzielen.

III Rechtliche, ethische und psychosoziale Aspekte der Personalisierten Medizin

Kapitel 14

Rechtliche Grundlagen der Personalisierten Medizin

Das Ziel der Personalisierten Medizin ist es, die Patientenversorgung bezüglich Prävention, Diagnostik und Behandlungsentscheidungen zu präzisieren und zu optimieren. Um dies zu erreichen, d. h., um eine entsprechende Zunahme des medizinischen Wissens in einem hohen Detaillierungsgrad zu erreichen, ist das Erheben und Generieren einer Fülle von genetischen, biochemischen und klinischen Daten notwendig, was mit den heute zur Verfügung stehenden Technologien zunehmend einfacher möglich ist. Gleichzeitig führt dies aber zu einer enormen Komplexität und Herausforderung (evtl. auch Überforderung) in der Datenverarbeitung und Interpretation auf Seite der Gesundheitsfachleute sowie in der Verarbeitung der Informationen und dem Entscheidungsprozess bei den Patienten. Diesen Entwicklungen muss nicht nur auf medizinischer Ebene, sondern auch im Bereich der Aus-, Weiter- und Fortbildung sowie unter juristischen und ethischen Aspekten Rechnung getragen werden.

In der Schweiz ist die rechtliche Regulierung der Datenerhebung, -verwaltung und -verwendung sowie der Datensicherung für die Anwendung im medizinischen Bereich und zum Zwecke der Forschung in verschiedenen Gesetzen verankert; die vier wichtigsten werden im Folgenden vorgestellt.

14.1. Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)⁴

Die gesetzlichen Voraussetzungen für genetische Untersuchungen, den Umgang mit den dabei gewonnenen Proben und den daraus resultierenden Daten sind in der Schweiz im GUMG geregelt, das am 1. April 2007 in Kraft getreten ist und genetische Untersuchungen in folgenden Bereichen abdeckte:

- im medizinischen Bereich,
- bei Arbeits- und Versicherungsverhältnissen und in Haftpflichtfällen und
- zur Erstellung von DNA-Profilen im Hinblick auf die Abstammung oder die Identifizierung von Personen.

Das Gesetz bezweckt, bei genetischen und pränatalen Untersuchungen die Menschenwürde und die Persönlichkeit zu schützen, Missbrauch bei der Durchführung der Untersuchungen und beim Umgang mit genetischen Daten zu verhindern sowie die Qualität der Untersuchungen und der Interpretation der Ergebnisse sicherzustellen.

Die Ausgangslage hat sich nun aber seit Inkraftsetzung des Gesetzes grundlegend verändert, sodass das aktuell geltende GUMG der heutigen Situation nicht mehr gerecht wird. Das Parlament hat daher den Bundesrat beauftragt, das Gesetz zu überarbeiten, und am 15. Juni 2018 haben National- und Ständerat das revidierte GUMG verabschiedet⁵. Neu betrifft der Geltungsbereich nun auch genetische Untersuchungen ausserhalb des medizinischen Bereichs. Diese Kategorie wird zudem unterteilt in eine Gruppe von genetischen Untersuchungen zur Abklärung besonders schützenswerter Eigenschaften der Persönlichkeit, wie z. B. die Lebensweise beeinflussende physiologische Eigenschaften oder der Charakter, und in eine Gruppe von übrigen genetischen Untersuchungen von nicht besonders schützenswerten Eigenschaften (z. B. Beschaffenheit des Ohrenschalzes, Verhalten bezüglich Rauchen, Partner-Matching).

Die wichtigsten Inhalte des GUMG sind im Folgenden zusammengefasst:

Allgemeine Bestimmungen und Grundsätze, die für das ganze Gesetz gelten: Um Missbrauch und Diskriminierung (Art. 1, Art. 4) zu verhindern, aber gleichzeitig die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zu nutzen, gilt das Grundprinzip der Selbstbestimmung, die sowohl das Recht auf Information (Art. 7) wie auch das Recht auf Nichtwissen (Art. 8) beinhaltet und vorgängig einer umfangreichen, inhaltlich definierten Aufklärung bedarf (Art. 6). Ein allgemeiner Grundsatz, der für alle Geltungsbereiche gilt und neu aufgenommen wurde, ist die Aufforderung, bei der Durchführung von genetischen Untersuchungen die Entstehung von Überschussinformationen so weit als möglich zu vermeiden (Art. 9). Des Weiteren werden in diesem Kapitel der Schutz von Proben und genetischen Daten (Art. 10), deren Aufbewahrung (Art. 11) und Weiterverwendung zu anderen Zwecken (Art. 12), die Eigenanwendung genetischer Tests (Art. 13) sowie die Zulässigkeit von genetischen Untersuchungen in besonderen Fällen, d. h. bei urteilsunfähigen Personen (insbesondere bei Kindern), bei pränatalen Untersuchungen und bei verstorbenen Personen, geregelt (Art. 16–18).

5 www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/aktuelle-rechtsetzungsprojekte1.html

Regeln für genetische Untersuchungen im medizinischen Bereich: Darunter fallen diagnostische, präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen, pränatale Risikoabklärungen, Untersuchungen zur Familienplanung sowie Untersuchungen zur Abklärung der Wirkungen einer möglichen Therapie. Im medizinischen Bereich muss die Zustimmung (Art. 5) zu den präsymptomatischen und den pränatalen genetischen Untersuchungen sowie denen zur Familienplanung in schriftlicher Form erfolgen (Art. 22). Zusätzlich zu den vorgenannten allgemeinen Grundsätzen zur Aufklärung (Art. 6) werden weitere Beratungs- und Aufklärungspflichten genannt (Art. 21–23). Zudem muss vor der Durchführung jeder genetischen Untersuchung die betroffene (oder die zu ihrer Vertretung berechnigte) Person darüber aufgeklärt werden, dass möglicherweise Informationen aufgedeckt werden, die für den Zweck der Untersuchung nicht benötigt werden, sog. Zufallsbefunde bzw. Überschussinformation (Art. 9, Art. 27). Die betroffene Person entscheidet selber, welche ihr mitgeteilt werden sollen. Genetische Untersuchungen im medizinischen Bereich dürfen nur von Ärztinnen und Ärzten veranlasst werden, die zur Berufsausübung in eigener fachlicher Verantwortung befugt sind und die über einen eidgenössischen Weiterbildungstitel im massgebenden Fachgebiet oder eine besondere Qualifikation im Bereich der Medizinischen Genetik verfügen; der Bundesrat kann diese Anforderungen auf Verordnungsebene verschärfen bzw. lockern (Art. 20).

Durchführung von genetischen Untersuchungen (Art. 28, Art. 29): Um das Ziel des Gesetzes zu erreichen, Missbrauch zu verhindern und die Qualität sicherzustellen, sieht das GUMG verschiedene Massnahmen vor. Um zytogenetische oder molekulargenetische Untersuchungen durchführen zu dürfen, bedarf es einer Bewilligung des Bundesamts für Gesundheit (BAG), die alle 5 Jahre erneuert werden muss. Die Erteilung der Bewilligung ist an folgende Voraussetzungen geknüpft: Der Laborleiter, der die unmittelbare Aufsicht ausübt, muss einen Weiterbildungstitel der FAMH oder als Molekularpathologe ausweisen, und das mit genetischen Analysen beauftragte Laborpersonal muss mindestens zur Hälfte über ein eidgenössisch anerkanntes Diplom als biomedizinische(r) Analytiker(in) HF bzw. Biologielaborant(in) EFZ oder über ein abgeschlossenes universitäres Studium im Bereich Biologie, Biochemie, Chemie, Mikrobiologie oder in Human-, Zahn-, Veterinärmedizin oder Pharmazie verfügen. Weiter müssen die Laborräume und -einrichtungen so gestaltet und ausgestattet sein, dass die Durchführung genetischer Untersuchungen gemäss den verlangten Qualitätsstandards und gemäss einem Qualitätsmanagementsystem (QMS) gewährleistet wird. Die zugelassenen Laboratorien werden von den zuständigen Behörden regelmässig inspiziert, bei Bedarf auch unangemeldet, um die Einhaltung der gesetzlichen Pflichten zu überprüfen. Jährlich muss das Laboratorium zuhänden des BAG ei-

nen Tätigkeitsbericht erstellen, in welchem es Anzahl und Art der durchgeführten Untersuchungen sowie die Massnahmen zur Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle (u. a. Teilnahme an externen Ringversuchen) darlegt.

Regeln für genetische Untersuchungen ausserhalb des medizinischen Bereiches: Hier verlangt das Gesetz zusätzlich zu den allgemeinen Regeln betreffend Aufklärung (Art. 6), dass die betroffene Person informiert werden muss über das Laboratorium, das die genetische Untersuchung durchführt, und die Firmen oder Laboratorien im Ausland, die an der Durchführung der Untersuchung beteiligt sind oder die genetischen Daten bearbeiten (Art. 32). Die Aufklärung (nicht Zustimmung) muss schriftlich erfolgen und eine Fachperson zur Beantwortung allfälliger Fragen der betroffenen Person kontaktierbar sein. Zudem dürfen der betroffenen Person nur Erkenntnisse über Eigenschaften mitgeteilt werden, die der Zweckbestimmung der Untersuchung entsprechen (Art. 33: Verbot der Mitteilung von Überschussinformationen). Für genetische Untersuchungen zur Abklärung besonders schützenswerter Eigenschaften der Persönlichkeit gelten zusätzliche Anforderungen: Diese Untersuchungen dürfen nur von Gesundheitsfachpersonen veranlasst werden, die Probeentnahme muss im Beisein der veranlassenden Person stattfinden, und das mit der Analyse beauftragte Labor benötigt eine Bewilligung des BAG gemäss Artikel 28.

Regeln für genetische Untersuchungen im Arbeits-, Versicherungs- und Haftpflichtbereich: Arbeitgeber und Versicherungseinrichtungen dürfen weder die Durchführung von genetischen Untersuchungen ausserhalb des medizinischen Bereichs verlangen, noch nach medizinisch nicht relevanten genetischen Daten fragen oder solche Daten verwerten (Art. 37).

Genetische Untersuchungen, die im Zusammenhang mit einem Arbeitsverhältnis veranlasst werden, dürfen nur zur Abklärung von Eigenschaften durchgeführt werden, die am Arbeitsplatz relevant sind (Art. 38). Zudem dürfen weder der Arbeitgeber noch dessen Vertrauensarzt die Durchführung von präsymptomatischen genetischen Untersuchungen verlangen oder nach solchen aus früheren Untersuchungen fragen bzw. solche Daten verwerten (Art. 39), es sei denn, es gehe um die Verhütung einer Berufskrankheit oder eines Unfalls (Art. 40).

Für Versicherungen gilt der Grundsatz, dass Versicherer als Voraussetzung für die Begründung eines Versicherungsverhältnisses weder präsymptomatische oder pränatale genetische Untersuchungen noch die Offenlegung von Ergebnissen aus früheren genetischen Untersuchungen verlangen oder solche Ergebnisse verwerten dürfen. Dies betrifft alle Sozialversicherungen (z.B. obligatorische

Krankenversicherung), berufliche Vorsorge, private Lebens- und Invaliditätsversicherungen bis zu einer gewissen Summe und Taggeldversicherungen (Art. 42 und 43). Abgesehen davon sind Privatversicherungen, insbesondere Krankenzusatzversicherungen, befugt, im Hinblick auf einen Versicherungsabschluss unter bestimmten Voraussetzungen nach genetischen Daten aus früheren präsymptomatischen Untersuchungen zu fragen und solche Daten zu verwerten; dabei darf die Ärztin bzw. der Arzt der Versicherungseinrichtung nur mitteilen, in welche Risikogruppe die zu versichernde Person einzuteilen ist (Art. 44).

Eidgenössische Kommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK): Gemäss Artikel 35 im noch geltenden bzw. Artikel 54 im revidierten Gesetz setzt der Bundesrat eine eidgenössische Kommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK) ein. Sie hat den Auftrag, im Zusammenhang mit genetischen Untersuchungen Empfehlungen abzugeben und verschiedenen Instanzen, insbesondere dem Bundesrat sowie den Bundes- und Kantonsbehörden, beratend zur Seite zu stehen. Sie erarbeitet Massstäbe für die Qualitätskontrolle genetischer Untersuchungen, nimmt auf Anfrage des BAG Stellung zu Bewilligungsgesuchen, wirkt bei Aufsichtsmaßnahmen mit, verfolgt die wissenschaftliche und praktische Entwicklung der genetischen Untersuchungen, gibt Empfehlungen dazu ab und zeigt regulatorischen Handlungsbedarf auf. Die Kommission erstattet dem Bundesrat jährlich Bericht über ihre Tätigkeit.

14.2. Krankenversicherungsgesetz (KVG)⁶

Das Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG) wurde 1994 in Kraft gesetzt, erfährt aber jährlich gewisse Anpassungen und Änderungen (der Link in der Fussnote entspricht dem Stand des Gesetzes am 1.1.2018). Das KVG regelt die soziale Krankenversicherung, die die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) und eine freiwillige Taggeldversicherung umfasst und Leistungen bei Krankheit, Unfall und Mutterschaft gewährt. Allgemeine Voraussetzung für eine Kostenübernahme durch die OKP ist der Nachweis der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit (WZW) einer Untersuchung oder Behandlung, was grundsätzlich als Leitplanke für massvolles und effizientes Leistungsrecht dienen soll. Polygene Untersuchungen und damit auch ein Grossteil der Personalisierten Medizin weisen selten eine genügend grosse Wirksamkeit auf, sodass sie fast regelmässig durch die WZW-Prüfung fallen. Zudem erfolgt auch bei wirksamen Gentests oft eine Ablehnung trotz Pflichtleistungscharakter

mit der Begründung, dass prädiktive Analysen nicht wirtschaftlich seien, solange der genetische Defekt nicht therapiert werden könne. Das bedeutet, dass sich für die Personalisierte Medizin bedeutende rechtliche Fragen (Informed Consent, Diskriminierungs- und Missbrauchgefahr, Kostenübernahme durch OKP) stellen und dass zu diskutieren und prüfen ist, wie weit die Personalisierte Medizin vom KVG getragen werden kann und soll. Anzustreben ist eine Leistungsübernahme, die sowohl für Versicherte als auch für Versicherungen tragbar ist.

14.3. Humanforschungsgesetz (HFG)⁷

Das Humanforschungsgesetz (HFG) wurde 2014 in Kraft gesetzt und regelt die Weiterverwendung von Patientendaten und -proben für Forschungszwecke (Sekundärnutzung). Ziel des Gesetzes ist es, Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung zu schützen sowie günstige Rahmenbedingungen für die Forschung am Menschen zu schaffen, die Qualität dieser Forschung sicherzustellen und deren Transparenz zu gewährleisten. Forschung am Menschen darf nur durchgeführt werden, wenn die betroffene Person nach hinreichender Aufklärung eingewilligt oder nach entsprechender Information von ihrem Widerspruchsrecht keinen Gebrauch gemacht hat. Zudem kann die betroffene Person jederzeit ihre Einwilligung ohne Begründung verweigern oder widerrufen. Die Vorgaben zur Einwilligung sind unterschiedlich streng, je nachdem, ob es sich um genetische oder nichtgenetische Daten handelt und ob ein Personenbezug hergestellt werden kann (unverschlüsselt, verschlüsselt/reversibel oder anonymisiert/irreversibel). Für unverschlüsselte nichtgenetische Daten sowie für verschlüsselte genetische Daten und Proben lässt das HFG einen Generalkonsent (GK) zu, mit dem in die Weiterverwendung für zukünftige, noch unbestimmte Forschungsprojekte eingewilligt werden kann, sodass ein nachträgliches Einholen der Einwilligung für jedes einzelne Forschungsprojekt hinfällig wird.

Spezifische Bewilligungspflichten für den Betrieb von Biobanken bestehen nicht, nachdem ein entsprechender Vorschlag im Vorentwurf zum Humanforschungsgesetz von Forschungs- und Industriekreisen negativ beurteilt wurde; dies auch mit der Begründung, dass die Geschwindigkeit der technischen Entwicklungen im Bereich der Biobanken sehr hoch ist und daher eine Selbstregulierung gewünscht wurde. Auf internationaler Ebene wurde im Oktober 2016 vom Weltärztebund die Deklaration von Taipeh verabschiedet. Indem sie sich in

⁷ www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20061313/index.html

erster Linie an Ärzte sowie Mitarbeitende von Biobanken richtet, strebt sie eine Selbstregulierung von Biobanken an. Die Deklaration enthält Vorgaben zu den Patientenrechten, zur Organisation sowie zum Betrieb von Biobanken.

14.4. Datenschutzgesetz (DSG)⁸

Die Informationen und Daten, die im Rahmen der Personalisierten Medizin erhoben werden, bzw. alle Daten, die in irgendeiner Form den Gesundheitszustand einer Person beschreiben oder beeinflussen können, sind definitionsgemäss sehr persönlicher Natur und sensibel. Sie sind deshalb besonders schützenswert. Das aktuell gültige Bundesgesetz über den Datenschutz (DSG) ist jedoch aufgrund der rasanten technologischen Entwicklungen nicht mehr zeitgemäss. Der Bundesrat will deshalb das DSG den veränderten technologischen und gesellschaftlichen Verhältnissen anpassen und dabei insbesondere die Transparenz von Datenbearbeitungen verbessern; ebenso will er die Selbstbestimmung der betroffenen Personen über ihre Daten stärken, indem diese über die Erhebung jeder Art von Daten informiert werden müssen und Projekte bereits im Planungsstadium die Vorgaben des Datenschutzes zu berücksichtigen haben. Zudem soll die Revision die schweizerische Datenschutzgesetzgebung den Anforderungen der Verordnung (EU) 2016/679 annähern, damit die EU die Schweiz weiterhin als Drittstaat mit einem angemessenen Datenschutzniveau anerkennt und die grenzüberschreitende Datenübermittlung auch künftig möglich bleibt. Die Revision sollte bis Ende 2019 abgeschlossen sein.

14.5. Internationale Regelungen

Das Konzept der Personalisierten Medizin widerspiegelt eine globale Entwicklung, die internationale und interprofessionelle Zusammenarbeit erfordert. In diesem Sinne ist auch die neue EU-Datenschutzverordnung zu verstehen, die am 25. Mai 2018 in der gesamten Europäischen Union in Kraft gesetzt wurde. Sie dient dem Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, der Stärkung der individuellen Rechte sowie dem freien Datenverkehr und soll den EU-Bürgerinnen und -Bürgern eine bessere Kontrolle über ihre persönlichen Daten im Internet ermöglichen.

Im Dezember 2016 hat der OECD-Rat eine Empfehlung zu «Health Data Governance» verabschiedet, in welcher die Mitgliedstaaten aufgefordert werden, ein nationales «Health Data Governance»-Konzept auszuarbeiten und umzusetzen, das die Verfügbarkeit und Verwendung von persönlichen Gesundheitsdaten im öffentlichen Interesse fördert, gleichzeitig aber auch den Schutz der Privatsphäre sowie die Datensicherheit garantiert. Die OECD empfiehlt auch, dass die Mitgliedstaaten die grenzüberschreitende Zusammenarbeit in diesem Bereich unterstützen sollen, um einen Datenaustausch zu ermöglichen.

Kapitel 15

Ethische Aspekte der Personalisierten Medizin

Grundsätzlich besteht die Gefahr, dass sich die Personalisierte Medizin nur noch daran orientiert, was standardisierbar und in Daten und Zahlen fassbar ist; dies würde die Patientin auf ihre biologischen bzw. genetischen Eigenschaften reduzieren und könnte zu einer Vernachlässigung ihrer persönlichen Werte und Präferenzen sowie ihrer psychosozialen Bedürfnisse und Empfindungen führen. Die Personalisierte Medizin ist zudem darauf angewiesen, Daten und Informationen, die in einem klinischen Kontext ermittelt werden, längerfristig zu speichern, damit sie nicht nur für alle weiteren Behandlungsprozesse zur Verfügung stehen, sondern auch im Rahmen einer Zieldiagnostik für Familienangehörige bei genetisch bedingten Erkrankungen. Auch für wissenschaftliche Zwecke ist es von erheblicher Bedeutung, dass die einmal ermittelten Daten für die Entwicklung neuer Diagnostika und Therapien dauerhaft und möglichst gut zugänglich sind, z. B. in nationalen und internationalen Datenbanken. Gleichzeitig aber bergen insbesondere genetische Informationen das Risiko sozialer und ethnischer Diskriminierung in sich, indem sie in gewissem Sinne unveränderlich sind und dem Individuum ein Leben lang anhaften und auch für genetisch verwandte Personen von Bedeutung sind.

Die Information und Beratung der Patientin soll sie in die Lage versetzen, selbständig Entscheide in ihrem Sinn und Interesse zu fällen, sei dies die Weitergabe von Erkenntnissen aus einem genetischen Befund an Angehörige zu deren Nutzen, sei dies die Wahl einer Therapie, um ihre Lebensqualität, wie sie sie selbst versteht, zu verbessern oder zu erhalten, oder sei dies gar der Verzicht auf eine Therapie; tatsächlich kann in manchen – aussichtslosen – Fällen die beste Behandlung jene ohne kurative Zielsetzung sein. Dies mag zunächst eine Einsicht

der behandelnden Ärztin sein, welche sie der Patientin, ohne zu werten, als Option vorlegt. Vielleicht ist es auch eine Ahnung der Patientin selbst, die sich aufgrund der Befunde konkretisiert. Hier gilt es, sich in gegenseitigem Respekt vorwärtszutasten, bis die Patientin sich selbstbestimmt für eine Gestaltung der letzten Lebensphase entscheiden kann, die ihr entspricht.

Es ist offensichtlich, dass mit der Personalisierten Medizin zahlreiche Situationen verbunden sind, die eine ethische Auseinandersetzung erfordern; diese betreffen nicht nur die individuelle Ebene (Kap. 15.1–15.5.), sondern auch die gesellschaftliche (Kap. 15.6.).

15.1. Diskriminierung

Eine Veranlagung für eine bestimmte Krankheit ist eine potenzielle Quelle für eine Diskriminierung, und zwar sowohl für die betroffene Person selbst wie auch für deren genetisch verwandte Angehörigen. Aus diesem Grund kommt im Zusammenhang mit der Personalisierten Medizin dem Persönlichkeitsschutz und damit auch dem Schutz vor Diskriminierung eine ganz besondere Bedeutung zu. Eine Diskriminierung stellt gemäss Bundesgericht «eine qualifizierte Art von Ungleichbehandlung von Personen in vergleichbaren Situationen dar, indem sie eine Benachteiligung eines Menschen bewirkt, die als Herabwürdigung oder Ausgrenzung einzustufen ist». Daraus folgt, dass das Verbot der Diskriminierung wegen genetisch oder auch nichtgenetisch bedingter Krankheitsrisiken sehr streng gehandhabt und die Anforderungen an eine Rechtfertigung sehr hoch angesetzt werden sollten. Diskriminierungsverbote sind verschiedentlich in den Bundesgesetzen (s. z. B. GUMG Art. 4, HFG Art. 6) sowie auch in einigen kantonalen Verfassungen verankert, schliessen allerdings Ungleichbehandlungen nicht vollständig aus, falls sich diese rechtfertigen lassen. So kann z. B. rollstuhlabhängigen Personen der Zutritt zu einem bestimmten Anlass oder Lokal verweigert werden, wenn kein für sie geeigneter Fluchtweg vorhanden ist. Im Rahmen der Personalisierten Medizin könnte dies bedeuten, dass Personen, die aufgrund ihrer genetischen Ergebnisse oder ihrer Biomarker als ungeeignet für eine spezifische Therapie erachtet werden, ein Therapieversuch versagt wird.

15.2. Aufklärung und Befundmitteilung

Ein Gentest darf nie ohne Wissen oder gegen den Willen einer Person durchgeführt werden, das heisst, sie muss nach hinreichender Aufklärung frei und ausdrücklich zugestimmt haben (*Informed Consent*), und bei urteilsunfähigen Personen muss eine Zustimmung des gesetzlichen Vertreters vorliegen (GUMG, Art. 5). Informierte Zustimmung bedeutet, dass die zu untersuchende Person über die medizinischen, psychologischen und versicherungstechnischen Implikationen sowie die Aussagekraft und die Limitationen einer genetischen Analyse aufgeklärt wurde, dass ihr die Zeit und Möglichkeit gegeben wurde, Fragen zu stellen, und dass sie die ihr mitgeteilten Informationen verstanden hat. Die neuen Testmöglichkeiten bringen allerdings eine solche Fülle potenziell relevanter Informationen mit sich, dass eine umfassende Aufklärung schon rein quantitativ immer problematischer wird. Angesichts der als bescheiden beschriebenen Gesundheitskompetenz (Health Literacy) der Schweizer Bevölkerung ist fraglich, wie viel ein Patient von diesen Informationen tatsächlich versteht; die gleiche Frage stellt sich zusätzlich bei zahlreichen Gesundheitsfachleuten, deren Wissen häufig nicht mehr auf dem aktuellen Stand ist. Diese Feststellungen gelten allerdings nicht nur für genetische Untersuchungen, sondern auch für weitere Analyseverfahren.

Die Tatsache, dass die Bedeutung sehr vieler Informationen noch unklar ist und sich in naher Zukunft ändern kann, kompliziert die Beratung zusätzlich. Die Frage, welche Anforderungen im Rahmen der Personalisierten Medizin an eine gültige informierte Einwilligung gestellt werden müssen, bedarf einer sorgfältigen ethischen und juristischen Klärung. Besonders schwierig zu beantworten ist diese Frage, wenn nicht urteilsfähige Personen untersucht werden sollen, insbesondere Kinder und Neugeborene, sowie bei pränatalen Untersuchungen oder bei Vaterschaftstests. Schwierig sind auch die Rahmenbedingungen, unter denen genetische Beratungen erfolgen, besonderes der knappe zeitliche Rahmen, der zur Verfügung steht.

Nach Testung hat die untersuchte Person das Recht auf eine Befundmitteilung. Die Ergebnisse müssen für den Betroffenen verständlich und nachvollziehbar erklärt, sowie allfällige weitere Untersuchungen, therapeutische Möglichkeiten und Bedeutung für Familienangehörige erläutert werden. Eine grosse Herausforderung stellt zudem die Mitteilung von Zufallsbefunden dar, vorausgesetzt, dass der Ratsuchende darüber informiert werden will.

15.3. Zufallsbefunde

Zufallsbefunde sind Befunde, nach welchen bei einer diagnostischen Abklärung nicht gesucht wurde. Je mehr Daten generiert werden, umso wahrscheinlicher ist es, dass zusätzliche Befunde ausserhalb der ursprünglichen Fragestellung entdeckt werden. Es ist daher wahrscheinlich zutreffender, von Zusatz- statt von Zufallsbefunden zu sprechen. Zusatzbefunde können für künftige Vorsorge- und Therapiemassnahmen, aber auch bei fehlenden Therapiemöglichkeiten zumindest für die Lebensplanung von Bedeutung sein. Ob die Patientin Zusatzbefunde erfahren möchte, und wenn ja, welche, muss mit ihr unbedingt bei der Aufklärung, d. h., bevor eine Untersuchung in die Wege geleitet wird, besprochen und festgelegt werden. Wegen der Vielfältigkeit der Befunde mit sehr unterschiedlicher Penetranz und Relevanz für die Patientin und ihre Angehörigen sowie wegen der nicht zu unterschätzenden Anzahl an Varianten unklarer bzw. unbekannter Bedeutung ist es empfehlenswert, die Zusatzbefunde in verschiedene Kategorien einzuteilen. Die Patientin erhält damit die Möglichkeit, differenziert darüber zu entscheiden, welche Befunde (Veranlagungen für behandelbare Krankheiten, für nicht behandelbare Erkrankungen, Überträgerstatus für rezessive Erkrankungen usw.) sie mitgeteilt haben möchte.

Zufallsbefunde können auch bei Forschungsprojekten entstehen, bei denen ganz andere Fragestellungen im Zentrum stehen; allerdings werden genetische Analysen im Rahmen von Forschungsprojekten vielfach nicht unter den standardisierten Bedingungen einer medizinischen Diagnostik und meist auch nicht individualisiert ausgewertet. Die Arbeitsgemeinschaft der Ethikkommissionen hat Anfang 2019 eine Richtlinie zum Umgang mit Zufallsbefunden in der medizinischen Forschung veröffentlicht. Ist bei einem Forschungsprojekt mit dem Auftreten von Zufallsbefunden zu rechnen, sollten Studienprotokoll und Aufklärungsdokumente Informationen über die Art der Zufallsbefunde, über die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens sowie die mit ihnen verbundenen medizinischen und gegebenenfalls auch beruflichen und sozialen Konsequenzen enthalten. Die Versuchsteilnehmenden sind – sofern zutreffend – auch darüber zu informieren, dass nur klinisch relevante Befunde mitgeteilt werden. Sie haben nicht nur einen Anspruch auf Information, sondern auch das Recht, auf diese Information zu verzichten (sog. «Recht auf Nichtwissen», vgl. Kap. 15.5.). Die Richtlinien halten aber auch fest, dass den Versuchspersonen nichts versprochen werden soll, was aus organisatorischen Gründen nicht umsetzbar ist und daher nicht eingehalten werden kann. Liegen Zufallsbefunde erst zu einem späten Zeitpunkt nach einer Probenentnahme vor, beispielsweise wenn es sich um eine Weiterverwendung mit Generalkonsent handelt, kann es legitim sein, auf

die Mitteilung von Befunden zu verzichten; in der Aufklärung ist dann entsprechend darauf hinzuweisen. Auch die ELSI-Arbeitsgruppe des Swiss Personalized Health Network (siehe Kap. 15.6.) beschäftigt sich aktuell (April 2019) mit dem Thema der Zufallsbefunde und der Umsetzung des Rechts auf Wissen bzw. Nichtwissen.

15.4. Informationelle Selbstbestimmung

Informationelle Selbstbestimmung bedeutet, dass jede Person das Recht hat, selbst zu entscheiden und zu bestimmen, ob überhaupt – und wenn ja, zu welchem Zwecke – Daten und Informationen, die ihr privates Leben betreffen, gesammelt, bearbeitet und aufbewahrt werden dürfen. Die grundrechtlichen Ansprüche auf Privatheit und informationelle Selbstbestimmung basieren auf dem Recht auf persönliche Freiheit und Schutz der Privatsphäre (Bundesverfassung) sowie den Bestimmungen der Europäischen Menschenrechtskonvention (EMRK) zur Achtung des Privatlebens und der Meinungsäusserungsfreiheit. Die informationelle Selbstbestimmung schützt demnach einen Teilbereich der von Bundesverfassung und EMRK garantierten weiteren Persönlichkeit. Die im Rahmen der Personalisierten Medizin entnommenen Untersuchungsmaterialien sowie die daraus erhobenen Daten werden vom Schutzbereich dieser Persönlichkeitsrechte umfasst.

15.5. Wissen vs. Nichtwissen

Grundsätzlich hat jede Person Anspruch auf Mitteilung der aus einer genetischen Untersuchung hervorgehenden Informationen. Einer anderen als der betroffenen Person dürfen diese Informationen jedoch nur mitgeteilt werden, wenn die betroffene Person zugestimmt hat. Das Wissen um Krankheitsrisiken kann für die Betroffenen Erleichterung bedeuten und gewisse Vorteile mit sich bringen, es kann aber auch zu einer schweren Belastung werden. Wenn z. B. im Rahmen einer prädiktiven Untersuchung eine pathogene Variante nachgewiesen wird, die eine vollständige Penetranz zeigt und mit einer schweren, (noch) nicht therapierbaren monogenen Erbkrankheit assoziiert ist, dann sieht sich die betroffene Person plötzlich in die Lage eines «gesunden Kranken» versetzt, was zu einer ständigen Bedrohung werden kann. Auch die Kenntnis von Krankheitsrisiken, die mehr oder weniger hoch sind, kann zu psychischem Stress führen. Deshalb wird per Gesetz jedem Menschen das Recht zugestanden, nicht informiert zu werden. Dies umzusetzen könnte jedoch im Kontext der Personali-

sierten Medizin mit einigen Schwierigkeiten bzw. Konflikten verbunden sein: Beharrt jemand auf seinem Recht auf Nichtwissen, so verhindert er damit unter Umständen, dass Familienangehörige von einer genetischen Beratung und allenfalls von wirkungsvollen Vorsorge- oder therapeutischen Massnahmen profitieren könnten. Umgekehrt ist es auch möglich, dass durch die freiwillige Weitergabe persönlicher Daten und Informationen über Krankheitsrisiken das Recht auf Nichtwissen verwandter Personen beeinträchtigt oder sogar missachtet wird. Letztlich werden auch die Situationen zunehmen, in welchen sich der behandelnde Arzt oder die Genetikerin im Konflikt zwischen dem Recht auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen befindet, wenn z. B. die genetische Untersuchung als Zufallsbefund die Veranlagung für eine therapierbare Erkrankung ergibt, der Patient jedoch keine Informationen über zusätzliche Befunde erhalten will. So schlicht, wie es der Gesetzestext vorgibt, ist also die Handhabung und Einhaltung dieses Rechts auf Wissen bzw. auf Nichtwissen nicht, und es bedarf dazu einer ganz besonderen Aufmerksamkeit und Abwägung.

15.6. Gerechtigkeitsaspekte

Mit der Personalisierten Medizin verbindet sich die Hoffnung, neue Therapien für bisher nicht oder nur schlecht behandelbare Krankheiten zu finden. Angesichts der Tatsache, dass die Personalisierte Medizin ohne Zweifel nicht billig ist (siehe auch Kap. 6), und aufgrund der ungebremst steigenden Kosten im Gesundheitswesen stellen sich heikle Fragen:

- Steht die Personalisierte Medizin in Zukunft allen Patienten zur Verfügung oder gibt es Zugangshürden, z. B. aufgrund der Vulnerabilität einer Patientengruppe oder aufgrund des Versicherungsstatus?
- Führt die Personalisierte Medizin zu einem weiteren Anstieg der Krankenversicherungsprämien, obwohl deren Höhe heute schon für viele Personen eine grosse Belastung darstellt?
- Kommt es wegen der Etablierung der Personalisierten Medizin zu Kürzungen bei anderen medizinischen Leistungen, die grundsätzlich weiterhin indiziert wären?
- Gibt es aufgrund der Personalisierten Medizin immer mehr «seltene Krankheiten», die von den Pharmafirmen seit kurzem als lukrativer Geschäftszweig entdeckt wurden? Was bedeutet das für die restliche Gruppe der Patienten mit seltenen Krankheiten?

Diese Fragen der Zugangs- und Verteilungsgerechtigkeit haben das Potenzial, die Akzeptanz der Personalisierten Medizin in der Gesellschaft zu beeinflussen. Das bedeutet, es ist nicht nur eine wissenschaftliche, sondern auch eine gesellschaftliche Thematik, ob die Personalisierte Medizin ihr Potenzial voll entfalten kann. Es waren unter anderem diese Überlegungen, die das Swiss Personalized Health Network (siehe Kap. 11) veranlasst haben, eine Arbeitsgruppe einzusetzen, die sich mit den ethischen, juristischen und gesellschaftlichen Auswirkungen (Ethical, Legal and Social Implications, ELSI) der Personalisierten Medizin befassen soll.

Kapitel 16

Kommunikation mit Patientinnen und Patienten

Personalisierte Medizin als eine auf das Individuum zugeschnittene Herangehensweise in der Medizin ist darauf angewiesen, das Besondere eines Menschen in Erfahrung zu bringen. Das Besondere ist dadurch charakterisiert, dass es sich nicht automatisch erschliesst, z. B. aus äusseren Merkmalen einer Person. Das bedeutet auch, dass man nach ganz besonderen Eigenschaften einer Person, ihren ganz eigenen Werten und Hoffnungen nicht direkt fragen kann, man muss sie sich erzählen lassen – und hier kommt die professionelle Kommunikation ins Spiel, um die es in diesem Kapitel geht.

Beispiel: Eine Mutter kommt mit ihrem 16 Monate alten Kind zur Beratung bei der Genetikerin oder bei der Kinderärztin. Soeben wurde die Diagnose einer Neurofibromatose Recklinghausen gestellt. Die behandelnde Ärztin ist mit folgenden Fragen konfrontiert:

- Wie erkläre ich das der Mutter?
- Was weiss sie, was möchte sie wissen?
- Was bedeutet das für das Kind?
- Was bedeutet das für mögliche weitere Kinder resp. eine zweite Schwangerschaft?
- Welche diagnostischen Möglichkeiten bestehen?
- Wie reagiert die Mutter auf die Information?
- Wie kann sie mit Unsicherheit umgehen?

16.1. Der Unterschied zwischen privater und professioneller Kommunikation

Private Kommunikation ist weniger eindeutig auf ein bestimmtes Ziel ausgerichtet. Dies liegt u. a. daran, dass nicht regelhaft eine der beteiligten Personen ein bestimmtes Ziel im Auge hat, das sie in einem Gespräch erreichen will. In professioneller Kommunikation dagegen hat zumindest der nicht professionelle Partner ein bestimmtes Anliegen, weshalb er den professionellen Partner aufgesucht hat. Dieser Unterschied gilt für das Gespräch beim Steuerberater oder auf einer Behörde genauso wie in einer medizinischen Konsultation. Auch der professionelle Partner einer Interaktion hat häufig eine eigene Agenda, z. B. die Maximierung des eigenen Vorteils durch den Verkauf einer bestimmten Dienstleistung oder die Minimierung des eigenen Aufwandes durch das Verschweigen von Alternativen, die mit höherem eigenem Aufwand verknüpft wären. In der medizinischen Konsultation hat häufig der professionelle Partner das Anliegen, den Patienten zu informieren, z. B. über Vor- und Nachteile einer Intervention oder zur Natur einer Erkrankung und dem sinnvollen Umgang mit ihr.

Private Kommunikation findet eher selten innerhalb fester Zeitgrenzen statt; ein rigides Zeitmanagement bei einem Gespräch, z. B. nach Feierabend, wirkt befremdend, da man davon ausgeht, dass das Ende des Miteinander-Sprechens sich spontan herausbildet, aber nicht a priori definiert ist. Professionelle Kommunikation ist zumindest im ärztlichen Alltag meist einem Zeittakt unterworfen, der im ambulanten Sektor jedes Gespräch «taktet» und im stationären Sektor zumindest ein grobes Zeitraster vorgibt, innerhalb dessen z. B. eine Stationsvisite oder eine Patientenvorstellung am Tumorboard abgeschlossen sein sollte.

In allen Gesprächen unterliegt der Inhalt dessen, worüber gesprochen wird, bestimmten Konventionen, die sich z. B. an Genderstereotypen oder an der hierarchischen Stellung der Beteiligten orientieren. Die Spielräume sind allerdings meist weit gefasst und hoch variabel, während sie im ärztlichen Kontext einem bestimmten Ritual folgen: A hat ein Problem und hofft, dass B eine Lösung kennt. B erwartet, dass A ein Problem hat, und will herausfinden, welcher Natur es ist und ob seine fachliche Kompetenz einen Lösungsvorschlag nahelegt. In der Kommunikation zwischen Fachperson und Patientin ist die Reziprozitätsannahme aufgehoben, der zufolge die Wahl der Themen und die Intimität dessen, was ausgesprochen wird, annähernd symmetrisch aufgeteilt ist zwischen den miteinander Sprechenden. Die Fachperson darf Themen aufbringen und unter Umständen intime Fragen stellen, ohne dass dies der Patientin das Recht gibt, Gleiches zu tun.

16.2. Raum öffnende und Raum schliessende Kommunikation

In diesem Abschnitt geht es um die beiden grundlegenden Formen der Kommunikation zwischen Fachperson und Patientin. Beide Formen braucht es, um die Ziele einer professionellen Kommunikation zu erreichen: Identifikation eines Problems, Erarbeiten von Lösungsvorschlägen, Abgleich der Lösungsvorschläge mit dem Patienten, Begleitung des Patienten und Unterstützung bei der Umsetzung der Vorschläge.

Indikationsstellung: Handelt es sich um eindeutige oder unsicher definierte Probleme? Wenn Raum öffnende Kommunikation gelingt, macht die Patientin weiterführende Angaben, die unter Umständen helfen, das Problem oder das Spektrum möglicher Lösungen einzugrenzen. Wenn das Problem klar ist, ist Raum öffnende Kommunikation nicht notwendig, wird aber möglicherweise als freundliche Einladung zu einem Gedankenaustausch wahrgenommen. Sie kann aber genauso dazu führen, dass die Patientin irritiert das Sprechzimmer verlässt, da ihre Erwartung, kurz und knapp zu einem konkreten Anliegen zu sprechen, von der Fachperson nicht wahrgenommen wurde, weil sie glaubte, Raum öffnende Kommunikation mit dem Ziel einer Erfassung der Gesamtsituation einer Patientin sei in jedem Fall vorzuziehen. Die gezielte Suche nach Informationen macht vor allem dann Sinn, wenn es ein Ziel gibt, wenn also die Fachperson genügend Anhaltspunkte für eine diagnostische Hypothese hat. Diese kann sie dann mit einer Serie von geschlossenen Fragen, die eindeutige Antworten einfordern, abklären. Zielgerichtetes Fragen ohne Ziel ist sinnlos – hier greift die Raum öffnende Kommunikation.

Konkrete Techniken der Raum öffnenden Kommunikation. Mit dem Akronym WWSZ werden vier Gesprächstechniken beschrieben, die die Gesprächsinitiative an den Patienten zurückgeben. Sie stehen für *Warten*, *Wiederholen*, *Spiegeln*, *Zusammenfassen*.

Wenn die Patientin von sich aus weiterspricht, ist *Warten* eine kluge Strategie, die nicht zu übermässigem Zeitverlust führt, denn auch im Erstgespräch schliessen 80 Prozent der Patientinnen von sich aus ihre Einlassungen nach 2 Minuten ab. Die Dauer sinnvollen Wartens lässt sich aus dem Blick der Patientin ableiten: Wenn sie über eine Frage nachdenkt oder den eigenen Gesprächsfaden weiter-spinnen will, lässt sich das meist am Wegschauen ablesen – sie unterbricht den Blickkontakt zur Fachperson und «schaut nach innen», auf der Suche nach dem, was jetzt wert wäre, berichtet zu werden.

Durch das *Wiederholen* einzelner Worte aus dem letzten Satz der Patientin wird sie dazu animiert, sich weiter zu äussern; die Auswahl des Wortes, das wiederholt wird, steuert zugleich den Fokus der weiteren Ausführungen (Pat.: «Und dann hab ich seit drei Wochen Fieber am Abend!» Ärztin: «... Fieber?» – generiert Informationen z. B. zur Höhe der Temperatur; Ärztin: «... drei Wochen?» – generiert Informationen zum zeitlichen Verlauf).

Die Fachperson paraphrasiert, was sie bei der Patientin wahrgenommen hat. Das Zurückmelden (d. h. *Spiegeln*) des Wahrgenommenen in eigenen Worten kann sich auf Inhalte des Gesagten («Wenn ich Ihnen zuhöre, habe ich den Eindruck, dass Sie in den letzten zwei Monaten so ziemlich alle Komplikationen Ihrer Zuckererkrankung durchgemacht haben»), auf wahrgenommene Gefühle («Wenn Sie von dieser Zeit sprechen, wirken Sie auf mich eher entschlossen und energisch») oder auf auffallende mimische und gestische Besonderheiten beziehen («Mir fällt auf, dass Sie Ihre Schilderung mit sehr energischen Handbewegungen untermalen!«).

Die Fachperson fasst in eigenen Worten zusammen, was sie bisher von der Patientin verstanden hat. Wenn sie am Ende der *Zusammenfassung* nicht weiterfragt, sondern auf eine Reaktion der Patientin wartet, fungiert die Zusammenfassung als Raum öffnende Kommunikation, da sie die Patientin unter Umständen dazu bewegt, fehlende Details zu ergänzen oder falsch verstandene Einzelheiten zu korrigieren.

Das explizite Ansprechen («Das macht mir Angst») oder das offene Zeigen von Gefühlen (Tränen, hektische Nervosität usw.) sind in der nicht psychotherapeutischen Medizin eher selten, sie werden aber dennoch häufig nicht aufgegriffen, obwohl sie Einblicke in das Innenleben der Patienten ermöglichen. Das *Benennen von vermuteten Gefühlen* gibt der Patientin Gelegenheit, zu erzählen, warum ihr in einer bestimmten Art und Weise zumute ist; dies hilft wiederum der Fachperson, sich in ihrem Verhalten auf die spezifische Situation der Patientin einzustellen. Das Äussern von Verständnis für Gefühle ist wohltuend aus Patientensicht, wenn es nachvollziehbar ist und als ehrliche Äusserung des Mitfühlens wahrgenommen wird. Wenn es floskelhaft eingesetzt wird, ist es verletzend.

Mit dem Begriff «*Reflecting Back*», der aus dem Verhaltensrepertoire der motivierenden Gesprächsführung stammt, werden alle Gesprächstechniken zusammengefasst, mit denen die Fachperson in irgendeiner Art und Weise zurückmeldet, was bei ihr ankommt, ohne neues Material in Form von Fragen oder Vorschlägen einzubringen.

Offene Fragen sind wahrscheinlich die häufigste «Gesprächstechnik», um an Informationen zu gelangen, nach denen man nicht gezielt fragen kann oder mag. Die typische Einleitung einer Praxiskonsultation («Weswegen kommen Sie heute zu mir?») ist eine offene Frage, weil sie nicht festlegt, was konkret gesagt wird; sie ist allerdings insofern nicht vollkommen offen, als sie den Themenbereich einschränkt, zu dem dann gesprochen werden wird.

Techniken der Raum schliessenden Kommunikation. Diese Techniken bilden den Gegenpol zu Raum öffnender Kommunikation, sie begrenzen den Raum, der Fachperson und Patient für ihr Gespräch zur Verfügung steht. Sie sind zum einen notwendig, weil die Kommunikation zwischen Patient und Fachperson, wie oben bereits dargestellt, bestimmten Anforderungen und bestimmten, z. B. von Tarmed vorgegebenen Regeln unterliegt. Sie sind zum anderen hilfreich, weil sie vor allem Patienten die Möglichkeit geben, sich in einem ihnen wenig vertrauten diskursiven Raum zu orientieren.

Typische Konsultationen haben fast immer eine bestimmte Struktur, indem sie einem bestimmten Ablaufschema folgen. Dieser Ablauf ist dem Patienten aber nicht vertraut, sodass er nicht im Voraus weiss, welcher Schritt als nächster kommt und was von ihm erwartet wird. Elemente einer *expliziten Struktur* sind die zeitlichen Grenzen, innerhalb derer ein Gespräch stattfindet («Wir haben jetzt ungefähr 20 Minuten Zeit für das Gespräch und wollen schauen, dass wir diese Zeit so gut wie möglich nutzen ...»), und die thematischen Schwerpunkte, die den Inhalt eines Gespräches definieren («... Darum sollten wir am Anfang miteinander festlegen, was wir heute erreichen wollen. Ich würde gerne ... mit Ihnen besprechen, was gibt es von Ihnen?»). Mit dieser Einleitung wird eine gemeinsame Agenda definiert, dies schützt weitgehend vor Patientenanliegen, die in letzter Sekunde, sozusagen mit der Hand auf der Türklinke, vorgetragen werden.

Beim Einsatz *geschlossener Fragen* liegt die Gesprächsinitiative eindeutig bei der Fachperson; dies macht Sinn, wenn sie weiss, wonach sie sucht oder welches therapeutische Ziel sie erreichen will. Der Nachteil geschlossener Fragen liegt darin, dass potenziell interessantes Material nicht benannt wird, obwohl der Patient es in einer offenen Kommunikation womöglich eingebracht hätte.

Das oben bereits erwähnte *Zusammenfassen* kann auch zur expliziten Struktur eingesetzt werden, wenn am Ende der Zusammenfassung keine Pause folgt, die den Patienten einlädt, weiteres Material einzubringen, sondern wenn unmittelbar eine *Überleitung* zum nächsten Thema folgt («Ich fasse mal zusammen, was

ich bisher von Ihnen verstanden habe: [...] Im nächsten Abschnitt würde ich Ihnen gerne ein paar ganz konkrete Fragen zu Ihren Körperfunktionen stellen»).

16.3. Monologische und dialogische Kommunikation

Aus dem bisher Gesagten wird deutlich, dass professionelle Kommunikation im Gesundheitswesen den Patienten auch dann in den Ablauf und den Inhalt eines Gespräches einbinden sollte, wenn die Rahmenbedingungen von der Fachperson eindeutig definiert sind. Eine schlichte Bekanntgabe der Bedingungen eines Gespräches ist monologisch, wenn die Patientin keine Chance erhält, auf die Äusserungen der Fachperson zu reagieren; es wird erwartet, dass die Patientin die Vorgaben akzeptiert. Das Ansprechen dessen, was verhandelt wird, und das Offenlegen von Zeitgrenzen werden dann zu einem Dialog, wenn die Patientin die Möglichkeit hat, auf die explizit strukturierenden Äusserungen zu reagieren. Dies wird am einfachsten dadurch erreicht, dass die Fachperson z. B. am Ende einer Zeitvorgabe wartet, bis die Patientin «quittiert» und unter Umständen durch ein Nicken signalisiert, dass sie verstanden hat. Sie hat durch das kurze Abwarten die Möglichkeit, die Information zu verarbeiten, und kann gegebenenfalls ihr Erstaunen äussern («Oh, das ist ja toll, 20 Minuten?») oder ihre Enttäuschung platzieren («Ach schade, ich dachte, Sie hätten mehr Zeit für mich»). In diesem Beispiel würde sich anbieten, durch Wiederholen («Mehr Zeit?») in Erfahrung zu bringen, womit die Patientin gerechnet hatte (Pat.: «Ich dachte, Sie hätten eine halbe Stunde Zeit!»), und Verständnis für die Enttäuschung der Patientin zu äussern («Ja, tut mir leid, das kann ich verstehen, dass Sie enttäuscht sind, wenn Sie sich auf ein längeres Gespräch gefreut hatten»).

16.4. Besondere Anforderungen

Beispiel: Bei einem Patienten, der einen Verwandten mit einer Alzheimer-Demenz hat, geht es darum, ob eine Apolipoprotein-E-Genotypisierung durchgeführt werden soll. Hier stellen sich der Ärztin folgende Fragen:

- Versteht mein Patient, was ich ihm vermitteln möchte?
- Kann er es in seinen Worten zusammenfassen?
- Wie gelingt es meinem Patienten, emotional mit dem Ergebnis der Untersuchung umzugehen?

Breaking Bad News. Für die meisten Ärzte ist das Mitteilen schlechter Neuigkeiten ein besonders belastender Teil der Gespräche mit Patienten. In vielen Publikationen werden Empfehlungen ausgegeben, wie diese Aufgabe am besten zu bewältigen ist, neuere Arbeiten verweisen auf das Problem, dass Teilnehmer an Kommunikationstrainings zwar im Sinne der Vorgaben besser kommunizieren, dass positive Effekte auf Seiten von Patienten und Angehörigen aber weitgehend fehlen. Wahrscheinlich besteht die besondere Aufgabe beim Vermitteln schlechter Nachrichten darin, die «Stop- und Start-Signale» eines Patienten zu bemerken, mit denen er den Wunsch nach mehr oder weniger Information und den Wunsch signalisiert, jetzt mit der Fachperson über seine Gefühle zu sprechen oder zunächst einmal seine Fassung wiederzugewinnen. Wie bereits im Abschnitt über das Warten dargelegt, ist der Blick des Patienten ein guter Indikator dafür, ob er «innerlich» verarbeitet oder bereit ist, im Dialog mit der Fachperson fortzufahren. Damit der Patient sich verbal oder nonverbal äussern kann, braucht es vor allem ein Abwarten der Fachperson, bis der Patient nach eigenem Gutdünken den Dialog wieder aufnimmt.

Führen schwieriger Gespräche. Unter dem Begriff «difficult patients» werden Begegnungen mit Patienten oder Angehörigen zusammengefasst, die zumindest aus der Sicht des Arztes unbefriedigend verlaufen sind. Ursache sind in der Regel nicht erfüllte Erwartungen der einen Seite an die andere: Patienten bekommen nicht, was sie erwarten, und Ärzte stellen fest, dass Patienten anderer Ansicht sind oder sich anders verhalten, als sie es sich gewünscht hatten. Was in solchen Fällen zu machen wäre von Seiten der Ärzte, entspricht im Wesentlichen dem, was bereits gesagt wurde: Gleich zu Beginn des Gespräches sollten beide Seiten deklarieren, was sie in dem Gespräch erreichen wollen. Das erspart hinausgezögerte Enttäuschungen nach vergeblicher Diskussion und bietet die Möglichkeit, gleich zu Anfang Inkompatibilitäten zu klären. Wenn der Patient als Hauptpunkt der eigenen Agenda benennt, dass er von der Hausärztin eine Krankenschreibung möchte, diese aber in Kenntnis der besonderen Geschichte des Patienten sicher ist, dass sie diesem Wunsch nicht entsprechen wird, ist das Gespräch entweder bereits beim Setting der Agenda zu Ende, weil die Ziele unvereinbar sind, oder beide Seiten einigen sich darauf, dass sie nach Alternativen zur Unterstützung des Patienten suchen wollen. Wenn umgekehrt die Ärztin als ihr wichtigstes Anliegen benennt, dass sie über Adhärenzprobleme sprechen will, kann der Patient dieses Thema sofort zurückweisen, und sie hat die Möglichkeit zu entscheiden, wie sie weiter vorgehen will. Nicht (korrekt) verstandene Informationen sind ein weiterer typischer Grund für Patientenverhalten, das den Erwartungen der Fachperson nicht entspricht. Die Kommunikationsstrategien, die in diesem Fall hilfreich wären, werden im folgenden Abschnitt besprochen.

Probleme mit der Vermittlung von Informationen. Ärzte erklären unglaublich viel. Es fällt ihnen jedoch auch dann sehr schwer, auf Informationen zu verzichten, wenn sie wissen, dass sie mehr Inhalte vermitteln wollen, als möglich ist. Behalten wird nur ein Bruchteil dessen, was mitgeteilt wurde. Lerntheoretische Konzepte legen nahe, die zu vermittelnden Inhalte zum einen an bereits vorhandenes Wissen anzuknüpfen, und zum anderen Informationen mithilfe von expliziten Inhaltsangaben in einzelne Segmente zu unterteilen. Man kann dafür die Buch-Metapher verwenden, um auf die Übertragbarkeit der Struktur von Büchern (mithilfe eines Inhaltsverzeichnisses und von Kapitelüberschriften) auf mündlich gegebene Information zu verweisen. Enttäuschungen der Ärzte sind dann naheliegend, wenn sie fälschlich davon ausgehen, dass Patienten verstanden haben, was ihnen erklärt wurde; Letzteres ist eher die Ausnahme als die Regel. Letztlich hilft nur die Bitte der Fachperson zu wiederholen, was die Patientin verstanden hat (z. B. mit der Frage: «Was werden Sie Ihrem Mann heute Abend sagen, wenn er Sie fragt, was wir heute besprochen haben?»). Diese Strategie wird mit den Begriffen «Schliessen der Schleife» (closing the loop) oder «Erklär's mir!» (Teach-Back) bezeichnet und hat sich als ausgesprochen erfolgreich erwiesen, um das Verständnis von Informationen und letztlich das Einhalten von Vorgaben zu verbessern. Die Information von Angehörigen, die einem bestimmten Erkrankungsrisiko, z. B. auf genetischer Basis, ausgesetzt sind, folgt den gleichen Prinzipien: Information sollte strukturiert und in einem ersten Schritt möglichst knapp gehalten sein, das Verständnis der Empfänger der Information muss mit Teach-Back explizit geklärt werden.

Wie z. B. im Kapitel 5 dargelegt wird, sind die Informationen, die aus genetischen Untersuchungen resultieren, die ohne Beteiligung einer Fachperson aufgelöst wurden, in der Regel nicht eindeutig und daher schwer zu interpretieren. Selbst wenn es in diesen Fällen weniger um relevante medizinische Probleme geht, können die Resultate Verwirrung auslösen, die vor allem aus der Unsicherheit heraus entsteht, was diese Ergebnisse für den Einzelnen bedeuten. Bei der genetischen Beratung im engeren Sinne (siehe Kap. 13) ist die Aufgabe, die Relevanz und Bedeutung von Befunden für den Einzelnen oder seine Familie abzuwägen, zusätzlich dadurch erschwert, dass diese unter Umständen massiven Einfluss auf die Lebensgestaltung des Ratsuchenden nehmen. Das sorgfältige Setting einer genetischen Beratung umfasst allein 13 Unterpunkte, die jeder für sich abgearbeitet werden müssen. Die zu den einzelnen Unterpunkten vermittelten Informationen sind jeweils komplex und erfordern ein wohlüberlegtes Vorgehen, bei dem gemeinsam mit Rat suchenden Personen die Tiefe der Information in den einzelnen Unterpunkten festgelegt werden sollte. Nur damit lässt sich ansatzweise verhindern, dass Beratung mehr Chaos stiftet, als Ordnung schafft.

Grundkenntnisse der Patientenedukation und des Selbstmanagements. «Patient education» ist der Fachbegriff für das Bemühen, Patienten so zu informieren, dass sie in bestimmtem Ausmass die Verantwortung für die Behandlung ihrer Erkrankung selber übernehmen können. Hinter diesen Konzepten steht die Annahme, dass Patienten, die verstehen, woran sie leiden und wie die Behandlung funktioniert, eher bereit sind, sich klug zu verhalten. Dafür gibt es bei verschiedenen chronischen Krankheitsbildern und in der Übergangsphase vom stationären Behandlungssektor auf die ambulante Versorgung gelungene Beispiele. Gespräche über den Umgang mit chronischen Erkrankungen werden dann zu schwierigen Gesprächen, wenn Fachperson und Patient auf verschiedenen Ebenen miteinander sprechen. Dies betrifft vor allem die Diskrepanz zwischen emotionalen Äusserungen der Patientin und rationalen Argumenten der Fachperson. In diesem Fall wäre ein Rückgriff auf Raum öffnende Kommunikation über das Ansprechen von Emotionen hilfreich, weil es die Patientin einlädt, z.B. über enttäuschte Erwartungen zu sprechen, die sie am Sinn einer Intervention zweifeln lassen.

Kapitel 17

Interprofessionelle Zusammenarbeit in der Personalisierten Medizin

Nicht nur die Personalisierte Medizin, sondern auch zahlreiche weitere Faktoren werden die Art und Weise der Betreuung und Behandlung der Patientinnen verändern. Die demographische Entwicklung führt zu einer deutlichen Zunahme der Zahl älterer, oftmals multimorbider Patienten; dadurch steigt nicht nur die Komplexität der Fragestellungen und Anforderungen, auch der Betreuungsbedarf vergrössert sich ständig. Gleichzeitig stehen alle Beteiligten – Gesundheitsfachleute und Patienten – einer rasch wachsenden Informationsflut auf allen Kanälen gegenüber. Die Aus-, Weiter- und Fortbildung der Gesundheitsfachleute wird immer anspruchsvoller, die «informierte» Patientin verlangt mit Recht, in Fragen ihrer eigenen Gesundheit oder Krankheit als Experte anerkannt zu werden und bei allen Entscheidungen mitzureden («shared decision making»). Und nicht zuletzt besteht ein wachsender Fachkräftemangel auf allen Stufen, bei allen Berufen des Gesundheitswesens, obschon ständig neue Berufe entstehen und sich die Berufsbilder ständig wandeln und weiterentwickeln.

Diese Herausforderungen können nur durch eine optimale Zusammenarbeit aller Beteiligten – Expertinnen und Patienten – gemeistert werden; diese zwar nicht neue, aber erweiterte Form von Zusammenarbeit kann jedoch nicht einfach «verfügt» werden, sondern sie muss erlernt werden.

Das vorliegende Kapitel gibt einen kurzen Überblick über wesentliche Aspekte der interprofessionellen Zusammenarbeit; diese müssen künftig auf allen Ebenen in die Aus-, Weiter- und Fortbildung der Gesundheitsfachleute einfließen und auch – in entsprechender Form – an die Patienten vermittelt werden.

17.1. Shared decision making

Beispiel: Bei einer bestimmten genetischen Untersuchung besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass Zufallsbefunde resp. Zusatzbefunde erhoben werden. Was bedeutet das für die getestete Patientin, was für ihre Kinder? Wer will was wissen und wer möchte was nicht wissen? Wie wird letztlich ein Entscheid herbeigeführt?

Gemeinsame Entscheidungsfindung ist nichts Neues. Bei 80–90 % der alltäglichen Patientenkontakte fand schon immer ein Gespräch zwischen einer Gesundheitsfachperson und der Patientin statt, an dessen Ende die Patientin – mehr oder weniger überzeugt – in die gefällten Beschlüsse und Vorgehensweisen einwilligte.

Für die restlichen 10–20 % der Fälle, wenn verschiedene Gruppen von Fachleuten beteiligt sind, müssen neue Regeln der Zusammenarbeit und Absprache getroffen werden. Dies betrifft Situationen mit komplexen Fragestellungen, chronischen Prozessen und erhöhtem Betreuungsbedarf. Auch die gleichzeitig zunehmend informierten, sachkundigen Patienten wollen – als Experten der eigenen Krankheit – in die Entscheidungsprozesse immer stärker einbezogen werden.

Dabei geht es nicht in erster Linie um die Klärung medizinischer Fragen (Behandlungspfade – das «Was?») an sich, sondern viel mehr um die Klärung der Betreuungsprozesse (das «Wie?») – Wer kann was am besten? Wie wird sichergestellt, dass jeder seine Fähigkeiten optimal in den Prozess einbringen kann? Wie wird die Leadership geregelt?). Bei all diesen Fragen verlangt die Patientin zu Recht, ihre primären Ansprechpartner selbst auszuwählen, ihren Weg durch

das Gesundheitswesen so informiert wie möglich zumindest mitzubestimmen. Dies kann dazu führen, dass auch die traditionellen Führungsrollen (Leadership) diskutiert und geklärt werden müssen.

17.2. Teambildung

Das Gesundheitswesen ist geprägt durch eine zunehmend komplizierte Fragmentierung. Die Aus-, Weiter- und Fortbildung findet in klar begrenzten, berufsspezifischen «Silos» statt, Standesregeln und -dünkel führen eher zu Abgrenzungen als zu Teambildungen. Insbesondere zwischen Professionen, die sich möglicherweise konkurrenzieren (zum Beispiel Hausärztinnen und Apotheker in Gebieten mit direkter Medikamentenabgabe durch die Ärztinnen) bestehen Berührungängste und Vorurteile, welche eine sinnvolle Zusammenarbeit zum Wohl der Patientin erschweren. Diese sogenannten «Stereotypen» werden sehr früh in unserer Berufsbildung entwickelt. Verhaltensmuster, wie sich eine andere Berufsgruppe gegenüber der jeweils eigenen «zu verhalten pflegt» und wie man sich anderen Gruppierungen gegenüber «zu verhalten hat», werden unbewusst schon früh im Berufsleben verinnerlicht. Eine fruchtbare Zusammenarbeit kann auch deshalb nicht «von oben» befohlen und installiert werden, sie muss gelehrt («role models») und gelernt werden und dann in jedem Team selbstverständlich entstehen.

17.3. Interprofessionelle Zusammenarbeit

Uniprofessionelle Patientenbetreuung benötigt eine ständige Beurteilung der Patientin und eine kontinuierliche Absprache mit ihr. Die Kommunikation mit der Patientin ist meist einfach, der Behandlungsplan kann kontinuierlich und unbürokratisch angepasst werden (Beispiel: Verhältnis Hausärztin/Patientin, Spitex/Patientin). Auch multiprofessionelle Betreuung durch individuelle Berufsleute erfolgt meistens entlang der berufsbezogenen Behandlungspfade (Beispiel: Hausärztin → Chirurg → Spitex → Hausärztin).

Bei komplexeren Fragestellungen sind ganze Betreuungsteams gleichzeitig involviert. Hier braucht es eine Klärung der Rollen und der Leadership, ein koordiniertes Assessment, klare Absprachen, patientenzentrierte Behandlungsplanung und regelmässige Überprüfung des Erreichten. Die Prozesse müssen bei Bedarf rasch angepasst werden können.

Um ein optimales Funktionieren dieser Teams zu erreichen, braucht es die Bereitschaft, jederzeit voneinander, miteinander und übereinander zu lernen. Jedes Teammitglied versucht, seine Fähigkeiten zum Nutzen des Patienten einzubringen, jedes Teammitglied ist in seinem angestammten Beruf ein Experte. Zusammenarbeit bedeutet vor allem, zu jedem Zeitpunkt optimal zu kommunizieren. Aufgrund der bisher weitgehend in den angestammten Berufsgruppen ablaufenden Bildungsgänge muss eine gemeinsame Sprache gefunden werden; auch die Wertvorstellungen müssen abgeglichen werden. Nur so wird überhaupt erst ein ständiger Austausch ohne Missverständnisse möglich.

Und auch hier gilt wieder: Die Prozesse werden ständig beobachtet, überprüft und angepasst (Aufgabe des «Facilitators»). Es braucht ein hohes Mass an gegenseitigem Vertrauen. Aus der Luftfahrt ist bekannt, dass etwa 70 % der kritischen Situationen oder Unfälle aufgrund mangelhafter Kommunikation entstehen. Daher braucht es in diesem lernenden System eine explizite Feedbackkultur, die Bereitschaft zur Reflexion des individuellen Handelns und des Funktionierens des gesamten Teams. Die Prozesse sind von Beginn an zu evaluieren, um den grösstmöglichen Nutzen für die Patienten zu generieren.

ANHANG

Redaktionsgruppe

Prof. Anita Rauch, Zürich (Vorsitz)
 lic. iur. Simone Abt, Basel
 Dr. Samuel Allemann, Bern
 Dr. Hermann Amstad, Basel
 Aline Descloux, Villars-sur-Glâne
 Prof. Manuela Eicher, Lausanne
 PD Dr. Siv Fokstuen, Genève
 Prof. Sabina Gallati, Bern
 Prof. Andreas Gerber-Grote, Winterthur
 Andrea Kern, MSc, Bern
 Dr. Marc Müller, Grindelwald
 Prof. Birgit Vosseler, St. Gallen

Reviewerinnen und Reviewer

Prof. Nikola Biller-Andorno, Zürich
 Prof. Klaus Bally, Basel
 Prof. Urs Brügger, Bern
 Prof. Urs Frey, Basel
 Prof. Paul Hoff, Zürich
 Prof. Bernhard Rüttsche, Luzern
 Prof. Effy Vayena, Zürich

Autorinnen und Autoren

Prof. Anita Rauch, Zürich (Kap. 1)
 lic. iur. Simone Abt, Basel (Kap. 4)
 Dr. Samuel Allemann, Bern (Kap. 5)
 Dr. Hermann Amstad, Basel (Kap. 4)
 Prof. Stylianos Antonarakis, Genève (Kap. 7)
 Prof. Niko Beerenwinkel, Basel (Kap. 11)
 Dr. Christian Britschgi, Zürich (Kap. 1)
 Dr. Sara Colomer-Lahiguera, Lausanne (Kap. 10)
 Prof. George Coukos, Lausanne (Kap. 10)
 Prof. Manuela Eicher, Lausanne (Kap. 10)
 PD Dr. Siv Fokstuen, Genève (Kap. 13)
 Prof. Sabina Gallati, Bern (Kap. 14, Kap. 15)
 Prof. Andreas Gerber-Grote, Winterthur (Kap. 3, Kap. 6)
 PD Dr. Lars Hemkens, Basel (Kap. 2)
 Prof. Kurt E. Hersberger, Basel (Kap. 9)
 Prof. Sabina Hunziker, Basel (Kap. 16)
 Prof. Lana Kandalajt, Lausanne (Kap. 10)
 Prof. Wolf Langewitz, Basel (Kap. 16)
 Prof. Henriette E. Meyer zu Schwabedissen, Basel (Kap. 9)
 Prof. Olivier Michielin, Lausanne (Kap. 10)
 Dr. Marc Müller, Grindelwald (Kap. 17)
 Prof. Solange Peters, Lausanne (Kap. 10)
 Prof. Nicole Probst-Hensch, Basel (Kap. 12)
 Prof. Thomas D. Szucs, Basel (Kap. 6)

Weiterführende Literatur

Das Themenportal «Personalisierte Gesundheit» der Akademie der Naturwissenschaften Schweiz (siehe https://naturwissenschaften.ch/personalisierte_gesundheit) liefert gut verständliche Hintergrundinformationen, zeigt mögliche Anwendungsgebiete und aktuelle Forschungsarbeiten auf und wird laufend ergänzt.

Glossar

Allel

Variante eines Gens oder – im weiteren Sinne – einer DNA-Sequenz. Während es in der Bevölkerung viele unterschiedliche Allele geben kann, hat jeder einzelne normale Mensch höchstens zwei Allele: je eines von der Mutter und eines vom Vater geerbt.

Aminosäuren

Klasse von chemischen Verbindungen (Aminokarbonsäuren), die die Bausteine der Proteine (Eiweisse) sind.

Anamnese

Systematische Befragung von Patienten zur gesamten krankheitsbezogenen Lebensgeschichte.

Aneuploidie

Abweichung der normalen Zahl der Chromosomen, wird teilweise auch als Überbegriff einschliesslich Abweichungen von Chromosomenabschnitten verwendet.

Antigene

Chemisch charakterisierte Gruppierungen (Determinanten) einer Substanz, die vom Organismus als fremd erkannt werden und befähigt sind, eine Immunantwort auszulösen.

Antikörper (Immunglobuline)

Proteine, die von weissen Blutzellen (B-Lymphozyten und Plasmazellen) als Reaktion auf ein Antigen gebildet werden. Antikörper werden zum spezifischen Nachweis von Bestandteilen von Geweben und Körperflüssigkeiten auch in der Diagnostik und Forschung eingesetzt (z.B. Immunhisto- oder Immunzytochemie).

Autosom

Eines der 22 nicht geschlechtsbestimmenden Chromosomen (siehe Gonosomen).

autosomal

Als autosomal werden Erbgänge bezeichnet, bei denen das betreffende Gen auf einem Autosom liegt.

Basenpaar (bp)

Zwei in der DNA gegenüberliegende Purin- oder Pyrimidinbasen. Die Länge eines DNA-Abschnittes wird in bp angegeben (kb = Kilobasen = 1000 bp).

Biobank

Geordnete Sammlung biologischer Proben (z.B. Körperflüssigkeiten oder Gewebeproben) mit zugeordneten, in Datenbanken verwalteten Daten zu Zwecken der Forschung, Diagnose und Therapie.

Biomarker

Objektive Messgrösse (z. B. Nukleotidsequenz, Protein oder Metabolit, morphologischer Parameter) zur Beschreibung normaler oder krankheitsbedingter biologischer Prozesse.

Chromosomen

Aus Chromatin (Eiweisse und DNA) bestehende Elemente des Zellkerns, welche die Erbanlagen enthalten. Man unterscheidet Autosomen und Gonosomen (Geschlechtschromosomen).

Companion Diagnostics

Diagnostischer Test, der aufzeigen soll, ob in einer spezifischen Situation die geplante Therapie zum Erfolg führen kann. Diese therapiebegleitenden Tests werden häufig zusammen mit einem Medikament oder für eine bereits bestehende Therapie entwickelt.

Diploidie

Doppelter Chromosomensatz (23 Chromosomenpaare beim Menschen), normaler genetischer Zustand der Körperzellen.

DNA (Desoxyribonukleinsäure)

Träger der Erbinformation von Lebewesen. Die langen Kettenmoleküle sind in Form von Doppelhelices organisiert, die aus vier unterschiedlichen Bausteinen (Nukleotiden) in spezifischer Sequenz aufgebaut sind. Jedes Nukleotid enthält neben einem Phosphat- und Zuckerrest eine von vier organischen Basen (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin).

DNA-Sonde

Einsträngige, radioaktiv oder mit Fluoreszenzfarbstoff markierte DNA, die sich an komplementäre DNA anlagert und dadurch diese sichtbar macht (Nachweis von Genabschnitten oder Chromosomensegmenten).

dominant

Phänotypische Ausprägung eines (mutierten) Allels auch im mischerbigen Zustand, also wenn noch ein intaktes Allel vorliegt (siehe rezessiv).

Enzym

Biomolekül – in der Regel ein Protein –, das eine oder mehrere biochemische Reaktionen katalysieren kann (d.h., deren Reaktionsgeschwindigkeit beschleunigt). Enzyme haben entscheidende Funktionen bei Stoffwechselabläufen.

Epigenetik

Wissenschaftsgebiet, das die molekularen Mechanismen untersucht, die zu einem stärkeren oder schwächeren Ablesen von Genen führen, ohne dass dabei die in der DNA-Sequenz gespeicherte Information verändert wird.

Epigenom

Auf das Genom aufgesetzte Informationsebene, welche die differenzielle Genexpression in unterschiedlichen Zelltypen steuert. Das Epigenom wird zunächst von der genetisch festgelegten Ausdifferenzierung der Stammzellen bestimmt, bleibt jedoch flexibel und kann auf Umwelteinflüsse reagieren.

Evidenzbasierte Medizin

Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist der Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.

Exom

Gesamtheit der Genomabschnitte, die Proteine codieren (ca. 1,5% des Genoms).

Exon

Abschnitt eines Eukaryoten-Gens, der nach Spleissen in der reifen RNA vorhanden ist und in ein Protein translatiert oder in eine RNA eingebaut wird (siehe Intron, Spleissen).

Exposom

Gesamtheit aller nichtgenetischen endogenen und exogenen Einflüsse, denen ein Individuum im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist.

Expression

Art oder Grad der Ausprägung einer Genmutation bzw. Krankheit.

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Technik zur Identifizierung von Chromosomen oder Chromosomenabschnitten während der Zellteilung oder in der Interphase mittels fluoreszenzfarbstoffmarkierter Sonden.

Gen

In der Regel definiert als die kleinste Einheit biologischer Erbinformationen, die ein Genprodukt (RNA oder Protein) codiert. Das Humangenom enthält ca. 21'000–23'000 Gene, die ein Protein codieren. Sie machen nur etwa 1,5% der Gesamtsequenz aus.

genetischer Code

System der Codierung von Aminosäuren durch die Sequenz von jeweils 3 Nukleotiden (Triplets).

genetischer Marker

Polymorphismus, dessen genaue chromosomale Position bekannt ist und dessen unterschiedliche Allele so häufig vorkommen, dass sie sich für Populationsuntersuchungen eignen.

Genexpression

Prozess, bei dem die Information eines Gens in ein Produkt umgesetzt wird. Das Genprodukt kann eine RNA oder ein Protein sein.

Genom (Erbgut)

Gesamtheit der vererbaren Informationen eines Organismus, die in der Regel in allen seinen Zellen (konstitutionelles Genom) vorhanden sind.

Genomweite Assoziationsstudie (GWAS)

Statistisches Verfahren an grossen Kollektiven von betroffenen Personen und Kontrollen zur Identifizierung von Assoziationen einer komplexen bzw. multifaktoriellen Krankheit oder eines Merkmals mit häufigen DNA-Varianten im gesamten Genom.

Genotyp

Gesamte genetische Information eines Individuums oder einer Zelle.

Gen-Panel

Zusammenstellung einer Gengruppe, deren Mutationen für eine genetisch heterogene Krankheit verantwortlich sein können (Beispiel Retinopathia pigmentosa). Wird häufig in der diagnostischen Hochdurchsatzsequenzierung verwendet.

Gonosom

Geschlechtschromosomen X und Y (siehe auch Autosom).

Haploidie

Einfacher Chromosomensatz (23 unterschiedliche Chromosomen), normaler genetischer Zustand der Keimzellen.

Heterogenität

Zwei oder mehrere verschiedene Genotypen führen zu einem einheitlich erscheinenden Phänotyp.

Heterozygotie

Vorliegen von zwei unterschiedlichen Allelen auf den beiden homologen Chromosomen. Autosomal-rezessiv vererbten Krankheiten können Allele mit verschiedenen krankheitsverursachenden Mutationen zugrunde liegen (Compound-Heterozygotie).

Histone

Stark basische Proteine, die im Zellkern eng mit der DNA assoziiert sind und der Verpackung des Erbguts dienen. Histone spielen häufig eine Rolle für die differenzielle Genexpression.

Homozygotie

Identische Allele an einem Genort.

Hybridisierung

Molekulargenetische Technik, bei der sich markierte, komplementäre DNA- oder RNA-Einzelstränge (Sonden) durch Wasserstoffbrücken komplementärer organischer Basen aneinanderlagern.

Indikation

Grund oder Umstand, eine bestimmte ärztliche Massnahme durchzuführen, die nach Abschätzen des möglichen Nutzens und Risikos für den Patienten unter Berücksichtigung seiner Gesamtsituation sinnvoll ist.

In-situ-Hybridisierung

Molekularbiologische Methode zum spezifischen Nachweis einer bestimmten DNA oder RNA in intakten Geweben oder Zellen. Dabei wird eine künstlich hergestellte DNA oder RNA als spezifische Sonde eingesetzt (siehe Hybridisierung).

Intron

Zwischen Exons eingeschalteter Abschnitt eines Gens, der keine codierende Information für das Genprodukt enthält. Diese Nukleotidsequenz wird transkribiert, aber vor der Translation des Gens herausgeschnitten.

In-vitro-Diagnostikum

Medizinprodukt zur medizinischen Laboruntersuchung von aus dem Körper stammenden Proben.

Karzinom

Maligner Tumor, der von Zellen mit epitheliale Phänotyp (z. B. Haut- oder Schleimhautzellen) ausgeht. Karzinome machen die Mehrzahl aller bösartigen Tumoren aus.

Klassifikator

Eine allgemeine, modellbasierte Entscheidungsregel, die mittels Daten (z.B. aus der Bestimmung eines Biomarkers) eine klinische Vorgehensweise für einen Patienten vorschlägt.

Kodon

Sequenz von drei Nukleotiden, die die Information für eine Aminosäure oder ein Translationssignal (Start/Stopp) enthalten.

Kohorte

Systematisch zusammengestellte Gruppe gesunder Personen oder Patienten, die in wiederkehrenden Abständen im Hinblick auf die Ausprägung eines Merkmals bzw. einer Krankheit untersucht werden, eventuell in Abhängigkeit von äusseren Einflüssen.

Mendelsche Regeln

Nach ihrem Entdecker Gregor Mendel benannte Regeln der Vererbung einfach (d.h. monogen) determinierter Merkmale.

Metabolismus

Gesamtheit der Stoffwechselprozesse im Organismus. Die Zwischen- und Endprodukte des Stoffwechsels werden als Metaboliten bezeichnet. Sie sind abhängig von Aufnahme, enzymatischen Umwandlungen oder Abgabe durch den Organismus an die Umgebung.

Methylierung

Übertragung von Methylgruppen. Meist bezogen auf die Methylierung des DNA-Bausteins Cytosin oder einzelner Aminosäuren von Histonen im Rahmen der epigenetischen Inaktivierung eines Gens.

Microarray

Technik zur Detektion einer häufig sehr hohen Anzahl genetischer Varianten (DNA oder RNA) nach dem Prinzip der Hybridisierung. Wird auch zur Bestimmung von Mikrodeletionen und -duplikationen eingesetzt.

Mikrobiom

Gesamtheit der den Menschen bzw. eine seiner anatomischen Nischen (Mundhöhle, Haut, Darm usw.) besiedelnden Mikroorganismen.

Mikrodeletion

Kleiner Stückverlust in einem Chromosom.

Monogene Krankheit

Durch Mutation eines einzelnen Gens verursachte Krankheit.

Morphologie

In der Biologie die Wissenschaft von der Gestalt und dem Bau des Menschen, der Tiere und Pflanzen.

Mosaizismus

Vorliegen von zwei oder mehr Zelllinien bei einer Person mit genetischen Unterschieden, die alle von der gleichen Zygote abstammen.

multifaktorielle Krankheit

Durch ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen hervorgerufener Phänotyp.

Multimorbidität

Das gleichzeitige Bestehen mehrerer Krankheiten bei einer Einzelperson.

Mutation

Veränderung der DNA-Sequenz im Genom einer Zelle oder in allen Zellen eines Individuums, entweder auf DNA-Ebene (z.B. Basenaustausch, Insertion, Deletion, Rearrangement, veränderte Kopienzahl) oder auf chromosomaler Ebene (z.B. numerische Chromosomenaberration wie freie Trisomie oder strukturelle Chromosomenaberration wie Translokationstrisomie).

Next-Generation-DNA-Sequenzierung

Hochdurchsatzverfahren, bei dem parallel Tausende bis Millionen von DNA-Fragmenten entziffert werden.

Nukleotid

DNA-Baustein, der neben einem Phosphat- und Zuckerrest eine von vier organischen Basen (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin) enthält (siehe DNA).

Omics-Technologien

Bioanalytische Hochdurchsatzverfahren zur Bestimmung der Struktur von DNA, RNA, von Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden, Stoffwechselprodukten oder von Mikroorganismen.

Onkogen

Mutiertes oder dereguliertes Allel eines normalen Gens (Protoonkogen), welches über sein Genprodukt (Protein) das Tumorstadium induziert. Wirkt meist dominant (siehe Protoonkogen).

Orphan disease

Seltene, meist genetisch bedingte Krankheit mit einer kumulativen Prävalenz (Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung) von weniger als 1 pro 2000 Personen.

Orphan drug

Arzneimittel für seltene Krankheit.

Penetranz

Anteil der Träger einer Mutation (bei dominantem Erbgang), bei dem sich eine Mutation phänotypisch auswirkt.

Peptid

Kleines Protein bzw. Proteinfragment, aus weniger als 100 Aminosäuren bestehend.

Phänotyp

Erkennbare Ausprägung eines Genotyps im Unterschied zur Ausprägung eines anderen Genotyps.

Phänotypisierung

1. Feststellung des Phänotyps, z.B. bei Tumoren am entnommenen Gewebe mittels histologischer und/oder immunzytochemischer und molekularbiologischer Untersuchung. 2. Feststellung des Phänotyps des ganzen Individuums mittels umfassender medizinischer Untersuchung.

Pharmakogenetik

Wissenschaftsgebiet, das den Einfluss der genetischen Ausstattung auf die Wirkung von Arzneimitteln untersucht.

polygen

Mehrere Gene bestimmen den Phänotyp.

Polymorphismus

Häufige genetische Variation. Position in der DNA-Sequenz, an der zwei oder mehr Allele existieren; meist für solche Varianten verwendet, die selbst keine funktionelle Bedeutung haben.

Prädiktion

Voraussage des Auftretens eines Phänotyps (Erkrankung), der zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht erkennbar ist.

Prävention

Vorbeugende Massnahmen zur Krankheitsvermeidung. Je nach Zeitpunkt werden unterschieden: Primärprävention (Beseitigung/Vermeidung von Risikofaktoren), Sekundärprävention (möglichst frühzeitige Erfassung und Behandlung von Vorstufen zu einer Erkrankung) und Tertiärprävention (Vermeidung von Folgestörungen bestehender Krankheiten).

Prognose

Einschätzung eines zukünftigen Krankheitsverlaufs nach eingehender Untersuchung bei bereits vorhandener Krankheitssymptomatik.

Protein

Kettenförmige Verknüpfung von Aminosäuren.

Protoonkogen

Normales Gen, das durch Mutation in eine tumorverursachende Form umgewandelt werden kann (siehe Onkogen).

rezessiv

Phänotypische Ausprägung nur bei Mutation beider Allele eines autosomalen Genorts, d.h., der Phänotyp ist bei Homozygotie oder Compound-Heterozygotie erkennbar (siehe dominant). Bei einem X-chromosomal codierten Allel ist der Phänotyp bei rezessivem Erbgang nur im männlichen Geschlecht erkennbar.

RNA (Ribonukleinsäure)

Der DNA ähnliches Makromolekül, das aus der Umschreibung (Transkription) der DNA hervorgeht. Boten-RNAs (mRNAs) werden in der Zelle in Proteine umgeschrieben (translatiert). Weitere nicht-codierende RNAs sind in die Regulation der Genexpression oder in katalytische Prozesse involviert.

Screening

(engl. für Durchsiebung) Systematische Reihenuntersuchung aller Personen eines bestimmten Alters oder Geschlechts auf einen Phänotyp, eine Krankheit oder ein Krankheitsrisiko, z.B. Mammographiescreening oder Neugeborenencreening auf Stoffwechselkrankheiten.

Sequenzierung

Bestimmung der Abfolge von Nukleinsäuren (DNA oder RNA) in einer Probe.

SNP

Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. single nucleotide polymorphism). Variation eines einzelnen Basenpaares in einem DNA-Strang.

Spleissen (Splicing)

Weiterverarbeitung (Prozessierung) der unreifen RNA im Zellkern. Die zunächst in der Transkription gebildete mRNA enthält in der Regel noch Introns und Exons. Die Introns werden entfernt und die angrenzenden Exons miteinander zur fertigen mRNA verknüpft.

Stratifizierung

Zuordnung gesunder Personen oder von Patienten zu definierten (Risiko-)Gruppen als Grundlage für eine gezielte Prävention bzw. medizinische Intervention.

Taxonomie

Theorie und Praxis der Klassifikation. In der Biologie eine auf verwandtschaftlichen Beziehungen basierende hierarchische Einteilung von Lebewesen.

Telomer

Ende eines Chromosoms.

Transkription

Enzymatische Synthese von RNA anhand einer DNA-Vorlage, durch welche die im DNA-Strang enthaltene genetische Information in eine komplementäre Basensequenz umgeschrieben wird.

Translation (in der Molekularbiologie)

Enzymatische Synthese der Proteine anhand der in der mRNA-Vorlage enthaltenen genetischen Information.

Translational Medizin

Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Forschung und Praxis.

Trisomie

Dreifaches Vorliegen eines bestimmten Chromosoms in jeder oder einem Teil der Zellen eines Individuums.

Tumorsuppressorgene

Gene, die Proteine codieren, welche die Signalübertragung in Zellen bzw. den Zellzyklus negativ kontrollieren und damit z.B. einer überschüssigen Zellteilung als einer Ursache der Tumorbildung vorbeugen.

Variabilität

Häufigkeitsverteilung bestimmter Genotypen in der Population.

Zytogenetik

Wissenschaft und Technologie der Chromosomenanalytik.

