

Von der Blackbox zum Gentest – Medizinische, ethische und juristische Herausforderungen der personalisierten Medizin

Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

VRP Helsana Gruppe und Universität Basel

Zusammenfassung

Der personalisierten Medizin haben wir einiges zu verdanken. Fortschritte in diesem Bereich ermöglichen nicht allen, aber doch vielen Menschen eine normale Lebenserwartung. Die personalisierte Medizin verschafft Ärzten und Wissenschaftlern Zugang in eine lang geglaubte Blackbox, unsere Gene. Sie ermöglicht eine um ein vielfach differenziertere Diagnose oder Behandlung und beugt somit für den Patienten und das Gesundheitssystem teuren Schäden vor. Die Erkenntnisse des menschlichen Genoms stellen uns vor eine grosse Herausforderung: nämlich die medizinisch beeinflussbaren Varianten herauszusuchen und unter ethischen und juristischen Gesichtspunkten zu handeln. Die personalisierte Medizin beschäftigt nicht nur Ärzte und sie ist ein gutes Beispiel dafür, wie die Medizin multidisziplinär geworden ist. Die reine pharmazeutische Produktentwicklung reicht längst nicht mehr für eine medizinische Erfolgsgeschichte aus.

Résumé

Nous sommes fort redevables à la médecine personnalisée. De très nombreuses personnes, quoique pas toutes, ont une espérance de vie normale grâce aux progrès réalisés dans ce domaine. La médecine personnalisée a ouvert le monde longtemps inconnu de la génétique aux médecins et scientifiques. Elle permet d'établir des diagnostics ou traitements sensiblement plus nuancés, prévenant ainsi des dommages onéreux pour les patients et la santé publique. Les découvertes en lien avec le génome humain nous placent devant un défi majeur, à savoir trouver les variantes pouvant être modifiées par la médecine et agir selon des règles éthiques et juridiques. La médecine personnalisée n'occupe pas que les médecins et elle est un bon exemple de l'orientation pluridisciplinaire prise dans ce domaine. Il y a longtemps que le pur développement de produits pharmaceutiques ne suffit plus pour écrire une histoire à succès en médecine.

Einleitung

Laut «National Human Genome Research Institute» kostete im Jahr 2004 eine DNS-Sequenzierung rund 50 Millionen USD. Nach wenigen Jahren ist dieser Preis auf knapp zehntausend USD gesunken. Eine Genomsequenzierung wird zwar erschwinglich, bleibt für jedes Gesundheitssystem dennoch teuer. Es liegt auf der Hand: Der Einsatz von Genomsequenzierungen muss sich lohnen. Und das tut es bereits in einigen Bereichen der Medizin. Damit die Gesellschaft auch in Zukunft vollends von den Vorteilen der personalisierten Medizin profitieren kann, müssen verschiedene Akteure noch manch medizinische, ethische und juristische Hürden nehmen. Je schneller, desto besser, denn die Sequenzierung öffnet Ärzten und Patienten neue, seit zu langer Zeit verschlossene Türen.

Die Anfänge der personalisierten Medizin

Das menschliche Genom wurde im internationalen «Human Genome Project» vor über zehn Jahren entschlüsselt. Seither haben Fortschritte auf dem Gebiet der Sequenzierungstechniken den Grundstein für die personalisierte Medizin gelegt. Das Ziel war es, aus den Genen eine

Vielzahl medizinischer Informationen zu ziehen. Diese neuen Erkenntnisse haben der Medizin neue Wege geöffnet, sodass der Arzt Zugang zu Ursachen und Eigenschaften verschiedener Erkrankungen erhält. Das Wissen aus der molekulargenetischen Grundlagenforschung wollen Ärzte nutzen, um Patienten eine bessere Behandlung anzubieten. Genomische Informationen des Erbguts ergänzen nun bekannte individuelle Eigenschaften eines Patienten, wie zum Beispiel klinische und pathobiologische Charakteristika. Ein Paket voller Informationen ermöglicht maßgeschneiderte Behandlungen. Von diesen erhoffen sich die Ärzte gezieltere Therapien, weniger Nebenwirkungen, aber auch weniger Fehlbehandlungen und somit weniger Therapiefolgeschäden.

In der personalisierten Medizin sind drei Anwendungsgebiete zu unterscheiden. Das erste Gebiet: die Pharmakogenetik. Sie untersucht, wie Wirkstoffe im Körper aufgenommen, um- und abgebaut werden. Pharmakologen suchen mit gentechnischen und biochemischen Methoden nach Patientengruppen, die eine ähnliche Aufnahme und einen vergleichbaren Abbau von Arzneimitteln zeigen.

Dafür identifizieren sie einzelne Gene und Proteine der Patienten. Wegen interindividueller Variabilität kann ein und dasselbe Medikament bei unterschiedlichen Patientengruppen zu Nebenwirkungen und Toxizitäten führen. Über Gentests und Biomarker können Pharmakologen erkennen, wie das Immunsystem auf Substanzen reagiert und ob ein Arzneimittel möglicherweise Schäden verursacht. Die personalisierte Medizin ermöglicht somit Wissenschaftlern, Medikamente zu entwickeln, die besser auf einzelne Patientengruppen zugeschnitten sind.

Die personalisierte Medizin hat sich auch in der Humangenetik etabliert. In diesem Anwendungsgebiet wird das ganze Erbgut untersucht. Die Diagnose und allenfalls die zukünftige Behandlung genetischer Erkrankungen stehen hier im Fokus.

Im dritten Anwendungsbereich der personalisierten Medizin können im Rahmen von Screenings prognostische Marker identifiziert werden. Diese geben darüber Auskunft, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine genetisch bedingte Krankheit bei einem Patienten auftreten kann, die sogenannte Prädisposition.

Erfolgsgeschichten der Sequenzierung

Gentechnische Verfahren verzeichnen insbesondere in der Onkologie und in der Behandlung des Humanen Immunodefizienzvirus bedeutende Erfolge. Während noch vor 20 Jahren die HIV-Diagnose ein Todesurteil war, haben HIV-Infizierte heute eine ähnlich aussichtsreiche Lebenserwartung wie Nichtinfizierte. Die genetischen Tests ermöglichen dem Patienten eine auf ihn abgestimmte und sichere Therapie. Zum jetzigen Zeitpunkt sind 24 verschiedene Medikamente für die Behandlung von HIV indiziert. Die Medikamente verhindern, dass Enzyme des Virus in die Zelle des Patienten gelangen. Die Enzyme können sich nicht vermehren, die Virenlast sinkt und Immunzellen bleiben erhalten. Der Patient ist vor allem nicht mehr ansteckend. Vielfach setzen Ärzte das Medikament Abacavir ein. Es gibt jedoch seltene Träger des HLA-B*5701-Allels (ein Gen im Immunsystem), die auf das Medikament Abacavir mit schweren Hautausschlägen und lebensbedrohlichen Kreislaufproblemen reagieren. Dieser Risikogenotyp kommt in Europa bei 7,3 % der Bevölkerung vor. 50–60 % der Allel-Träger sind davon bedroht, ein Hypersensitivitäts-

syndrom zu entwickeln. Genetische Testungen unterstützen den Arzt also dabei, das richtige Medikament einzusetzen und das Risiko eines fatalen Zwischenfalls zu minimisieren.

Genomsequenzierungen sind in der Psychiatrie besonders wichtig, um die richtige Dosierung für bestimmte Wirkstoffe zu finden. Zahlreiche Antidepressiva und Neuroleptika werden durch das Enzym Cytochrom 2D6 metabolisiert. Dieses Enzym zeigt einen ausgeprägten genetischen Polymorphismus. Bei 8 % der Bevölkerung funktioniert dieses Enzym schlecht oder gar nicht, weil bei diesen Menschen kein aktives Enzym vorliegt, sogenannte «poor metabolizers». Das kann schwerwiegende Folgen haben. Das bei Schizophrenie und bipolaren Störungen verwendete Aripiprazol bleibt länger und in höheren Konzentrationen im Blut und kann zu einer Verlängerung der QTc-Zeit im Elektrokardiogramm führen. Eine Verlängerung der QTc-Zeit erhöht wiederum das Risiko für eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung. Antidepressiva werden häufig auch als Begleitbehandlung eingesetzt, wie bspw. bei Brustkrebs. Brustkrebspatientinnen, die nebst onkologischer Therapien mit dem Antidepressivum Paro-

xetin behandelt werden und eine Dysfunktion des Enzyms Cytochrom 2D6 vorweisen, sind von unerwünschten Nebenwirkungen stark betroffen. Erkenntnisse der personalisierten Medizin haben auch generell die Überlebenschancen von Brustkrebspatientinnen massiv verbessert. Im Unterschied zu früher werden heute Frauen mit Brustkrebs sehr unterschiedlich therapiert. Einerseits beeinflusst die genetische Variabilität in Enzym- und Transporteraktivitäten die Wirkung gewisser Onkologika. Andererseits unterscheiden sich auch Tumore in ihren biologischen Eigenschaften und können heute durch Techniken der personalisierten Medizin genetisch untersucht werden.

Die meisten neuen Therapieansätze werden trotz des neuen Wissens und der Erfolge noch erprobt. Konkrete Fortschritte durch Biomarker und darauf angepasste Wirkstoffe stehen Ärzten nur für wenige Erkrankungen zur Verfügung. Ausserdem bleiben Biomarker in vielen Bereichen unerforscht.

Herausforderungen der personalisierten Medizin

Medizinische Aspekte aus Sicht der Ärzte und Wissenschaft

Die Forschung und Industrie tut sich trotz der zahlreichen Erfolge in der Genetik immer noch schwer, neue Medikamente zu entwickeln. Viele Experten erhofften sich von der Entschlüsselung der menschlichen Gene einen Strauss voller neuer Medikamente. So einfach ist das nicht. Gene können nämlich ein- und ausgeschaltet werden. Ein erhöhtes Risiko bedeutet nicht systematisch, dass eine Erkrankung ausbricht. Gene werden nur dann aktiv, wenn sie eingeschaltet sind. Es beteiligt sich oftmals nicht nur ein Gen an einer Erkrankung. Die wenigsten Erkrankungen sind auf eine einzige genetische Veränderung zurückzuführen. Aus diesem Grund bringen viele Gentests gerade bei den häufigsten Erkrankungen, wie Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wenig. Mindestens 40 Genvarianten sind am Krankheitsgeschehen beteiligt. Hier stützen sich die Ärzte bei der Prognose nach wie vor auf bekannte Risikofaktoren wie Ernährung, Rauchen, Bewegung und Alter. Diabetes ist eines unter vielen Beispielen, bei denen der

Zusammenhang zwischen Ätiologie und Erbgut Wissenschaftlern ein Rätsel ist und sich deshalb Fortschritte in diesem Bereich schwierig gestalten. Ein weiteres Beispiel: Inzidentalome. Ärzte stoßen in der Regel rein zufällig während radiologischer Untersuchungen darauf. Zwar zeigt eine neue Studie, dass durch die Anwendung von Genomsequenzierung das Potenzial für Inzidentalome erkannt wird, die Anwendung der personalisierten Medizin muss sich aber auch in diesem Bereich noch etablieren [1]. Obwohl die personalisierte Medizin in Arztpraxen und Spitälern immer mehr zur Realität wird, steht Wissenschaftlern medizinisch gesehen noch ein langer Weg bevor. Ein wichtiger Lichtblick: In absehbarer Zukunft sind bei Herz-Kreislauf-Erkrankung multi-panel genetische Tests zu erwarten.

Ethische und juristische Aspekte aus Sicht der Patienten

Für den Patienten können durch Anwendung der personalisierten Medizin heikle Situationen entstehen. Was passiert, wenn der Arzt unwillentlich Erkenntnisse aus der Genanalyse gewinnt, die für eine vorliegende Behandlung nicht relevant sind, wie etwa die tatsächliche biologische Abstammung des Patienten oder

eine Veranlagung für Alzheimer? Der Patient hat hier das Recht, diese nicht in Auftrag gegebene Testergebnisse nicht zu erfahren. Die Anwendung von genetischen Testungen kann im Gegenzug falsche Hoffnungen auf eine Heilung wecken, die auch mit einem neuen Medikament nicht möglich ist. Ärzte riskieren, ihre Patienten mit der Erkenntnis zu enttäuschen, indem sie den Patienten nahelegen, dass sie für eine sehr aussichtsreiche Behandlung nicht infrage kommen, nur weil ihr genetisches Profil den Anforderungen nicht entspricht. Und falls es für gewisse Patienten kein ableitbares Behandlungskonzept gibt, kann das wiederum zu starken psychischen Belastungen führen.

Genomtests lassen sich mittlerweile online bestellen. Menschen können auf eigene Faust ihre eigenen Gene entschlüsseln. Experten befürchten, dass Menschen ohne Unterstützung eines Experten die Testresultate falsch interpretieren, sich sorgen, obwohl sie es nicht müssten – quasi falsch-positiv [2]. Andere sollten einen Arzt aufsuchen, fühlen sich aber durch die Testergebnisse bestätigt und verpassen eine wichtige Chance – quasi falsch-negativ [2]. Eine besorgte

Person mit einem erwiesenen hohen Herzinfarktisiko, aber mit guten Lebensstilfaktoren steht einem beruhigten Raucher gegenüber mit einem erwiesenen geringen Lungenkrebsrisiko [2]. Diese Personen haben nur eines gemeinsam: Sie müssen beide dringend einen Arzt aufsuchen.

Big Data und Datenschutz aus Sicht der Informatik und des Patienten

Die Menge an Daten im Bereich der personalisierten Medizin ist enorm. Angenommen ein Gen wäre ein Backstein von 20 cm Höhe, dann wäre ein menschliches Genom eine Wand, die halbwegs bis zum Mond reichen würde. 1 cm³ Transkriptom eines Tumors ergäbe eine Wand bis zum Diamantstern, 50 Lichtjahre von der Erde entfernt. Aber auch selbsterhobene Gesundheitsdaten mithilfe der heutigen Technologie machen die personalisierte Medizin zu einem Fall für Big Data. Die Auswertung solcher Datensätze wird für die personalisierte Medizin und ihre Weiterentwicklung zunehmend von Bedeutung sein [3]. Wie gewinnt man aus solchen grossen Datenmassen ableitbare Erkenntnisse für Forschung und Medizin? Mit diesem Thema setzen sich heute Wissenschaftler und Informatiker intensiv auseinander.

Plattformen wie *23andMe* ermöglichen Kunden, Genomtests online zu bestellen. Sie analysieren nicht nur Genome, sondern fordern ihren Kunden auch regelmässig dazu auf, Online-Fragebögen zu Lebensstilen, Medikamentenkonsum, Veranlagungen und anderen relevanten Themen auszufüllen [2]. Statt sich also auf Diagnosen von Klinikern zu verlassen, greift die Firma auf Beschreibungen der betroffenen Kunden selbst zurück [2]. Andere Internetseiten wie *Patients-LikeMe* und *Cure Together* geben Kunden die Möglichkeit, Daten über Symptome und Therapieerfahrungen auf die Internetseite hochzuladen und Therapieoptionen mit anderen Nutzern zu vergleichen. Nicht ungefährlich. Experten befürchten, dass Patienten sich auf solche Informationen verlassen, anstatt einen Arzt aufzusuchen [2].

Die weitere Gefahr birgt das Diskriminierungspotenzial. Forscher erhoffen sich durch Data Mining, Muster und Zusammenhänge in den grossen Daten zu finden, sogenannte Cluster, um eine Stratifizierung der Behandlungen zu ermöglichen. Diese Cluster bezeichnen Personengruppen, die typische Merkmalskombinationen aufweisen [3]. Da es

ausschliesslich 30 bis 80 unabhängige DNS-Marker braucht, um ein Individuum mit hoher Wahrscheinlichkeit zu identifizieren, kann Big Data keine wirksame Anonymisierung gewährleisten [3]. Aus anonymisierten Datensätzen können Rückschlüsse auf einzelne Personen gemacht werden. Der Umgang mit Big Data muss demnach reguliert werden. Hierbei spielt der Datenschutz eine grosse Rolle [3].

Das Grundrecht auf Privatsphäre schützt medizinische Gesundheitsdaten nicht explizit besser als nicht-medizinische Daten. Aufgrund der starken Veränderungen im Umgang mit persönlichen Daten veröffentlichen Privatpersonen tagtäglich auch medizinische sowie nicht-medizinische Daten auf unterschiedlichen Internetplattformen [3]. Das ist auch ein Problem der Blutsverwandten, denn es sind auch ihre Daten, die veröffentlicht werden [3]. Dabei fällt die Diskriminierungsgefahr am stärksten ins Gewicht: Dritte sind an öffentlich zugänglichen Gesundheitsdaten interessiert [3]. So kann es vorkommen, dass Personen mit Krankheiten oder Krankheitsrisiken ihren Arbeitsplatz verlieren. Hohe Datenschutzstandards sind das

Mass aller Dinge. Internetbenutzer sollen auf die Gefahren solcher sensibler Daten ausdrücklich hingewiesen werden.

Es gilt das Recht der informationellen Selbstbestimmung. Diese steht jedoch vor zwei Herausforderungen. Erstens sind viele Menschen dazu bereit, durch die Nutzung sozialer Netzwerke Informationen über sich öffentlich preiszugeben [3]. Die Rolle der Privatsphäre unterliegt derzeit Veränderungen. Aus diesen neuen sozialen Einstellungen dürfen aber keine normativen Schlüsse gezogen werden. Das Recht auf Privatheit besteht für alle, auch wenn jüngere Generationen immer mehr ihrer Daten veröffentlichen [3]. Zweitens können Kinder gesundheitsbezogene Fragen nicht entscheiden, beispielsweise ob sie Informationen über Krankheitsdispositionen erhalten wollen. Beziehen Eltern Gesundheitsinformationen von privaten Anbietern, könnte dies die informationelle Selbstbestimmung der Kindereinschränken [3]. In diesem Kontext ist es erwähnenswert, dass aus versicherungstechnischer Sicht das Prinzip der symmetrischen Risikoinformation in der Privatversicherung gilt. Das bedeutet, dass Versicherungsnehmer und Versicherer ex ante das gleiche Wissen an

Risiken teilen müssen. Nur so lässt sich eine risikogerechte Prämie kalkulieren. Gibt ein Versicherungsnehmer nicht alle Informationen zur Kalkulation einer Prämie preis, befindet sich der Versicherungsnehmer in einer positiven und der Privatversicherer in einer negativen Wissensasymmetrie und verunmöglicht einen transparenten Vertragsabschluss. Die Beziehung auf Augenhöhe ist das Ziel aller Interaktionen im Privatversicherungsbereich – auch im Umgang mit Daten.

Finanzierung der Forschung aus Sicht der medizinischen Wissenschaft

Eine ethische und öffentliche Debatte über die Prioritätensetzungen in der medizinischen Forschung ist längst überfällig. Nach 10 Jahren grosser Investitionen steht nur eine kleine Anzahl von klinischen Therapien auf der Grundlage genetischer Biomarker zur Verfügung [4]. Die Hoffnung, aus der Entzifferung des Humangenoms eine Vielzahl an Therapien abzuleiten, hat sich kaum erfüllt. Die Erkenntnis, dass für viele Patienten keine Verbesserungen erzielt wurden, birgt medizin-ethische Probleme, wenn man bedenkt, dass gegenwärtig die klinische Forschung im Bereich der perso-

nalisierten Medizin überwiegend von der Pharmaindustrie finanziert wird [4]. Die Industrie bestimmt die inhaltlichen Forschungsschwerpunkte und -strategien – die personalisierte Medizin ist eine davon [4]. Grundsätzlich ist das nicht schlecht. Dennoch kann die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Pharmaindustrie verstärkt werden, um den Innovationsprozess zu beschleunigen. In der personalisierten Medizin kommt einiges an Innovation auf uns zu. Wie Prof. Wiestler, ehemaliger Vorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums, es im Rahmen eines Austausches sehr treffend formuliert hat: «Alleine wird die Pharmaindustrie die Innovationskette nicht stemmen können. Effiziente Innovation bedeutet in Zukunft Zusammenarbeit.»

Fazit

Die Sequenzierung des kompletten Genoms wird immer weniger kosten. Die Fortschritte in der personalisierten Medizin soll den Menschen Hoffnung geben. Dennoch gilt es, die Herausforderungen der personalisierten Medizin ernst zu nehmen und dafür auf schnellstem Weg Lösungsansätze zu entwickeln. Während die verfügbaren Informationen über Er-

krankungen und Patienten immer umfassender und komplexer werden, bedarf vieles einer sorgfältigen ethischen und juristischen Klärung und einer vertieften Analyse. Zu den notwendigsten Veränderungen in der personalisierten Medizin gehören: das Umdenken des Verhältnisses zwischen Arzt und Patient; eine Regelung des Zugangs zu persönlichen Daten; mehr privatwirtschaftlich unabhängige, öffentlich finanzierte klinische Forschung; und das Recht auf Privatheit. Sobald die unterschiedlichen Akteure die ethischen und juristischen Herausforderungen der personalisierten Medizin angehen, kann das grosse Potenzial, welches die personalisierte Medizin für die Zukunft der Medizin bietet, verwirklicht werden. So wie viele Bereiche der Medizin ist auch die personalisierte Medizin zwischen viele Fronten geraten und bedarf eines neuen Ansatzes: eine interdisziplinäre Kooperation.

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Alexander Wilhelm Stoffel für seine hilfreiche Unterstützung beim Schreiben des Artikels. Auch möchte ich einen Dank an Alice Fiorentzis für ihre Ergänzungen aussprechen.

Bibliografie

1. Green, R. et al. (2013) *ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Finding in Clinical Exome and Genome Sequencing*. *Genetics in Medicine*, 15 (7).
2. Oehler, R. (2013) *Gesundheit neu denken: Ein Lesebuch mit Anregungen und Anleitungen*. Beltz Verlag, Deutschland.
3. Eckhardt, A. et al. (2014) *Personalisierte Medizin*. Hochschulverlag AG, Schweiz.
4. Böker, H. et al. (2014) *«Personalisierte» Psychiatrie: Paradigmenwechsel oder Etikettenschwindel?* Hans Huber Verlag, Deutschland.