Prädiktive Medizin oder personalisierte Medizin?

Gérard Waeber

Alle diagnostischen und therapeutischen Massnahmen setzen unzählige medizinische Kompetenzen voraus, die wiederum auf breiten Literaturkenntnissen und fachgerechtem klinischem Denken beruhen. Bei dieser klinischen Denkweise werden allgemeine Kenntnisse über die Pathophysiologie bestimmter Krankheiten, ihre Häufigkeit und ihre Entwicklung integriert und man versucht, in einem frühen Stadium eine Vorstellung über die wahrscheinliche weitere Entwicklung dieser Krankheiten zu gewinnen. Hierfür können klinische Scores eine Hilfe sein.

Es gibt zahllose klinische Scores: oft stellen sie nützliche Hilfsmittel bei unserem diagnostischen oder prognostischen Vorgehen dar. Als Beispiele erwähnt seien die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient eine Lungenembolie, eine schwere, hospitalisationsbedürftige Pneumonie oder eine schwere äthylische Hepatitis entwickelt. Im Bereich Public Health ist die Entwicklung von Scores zur Beurteilung des Diabetesrisikos ein wichtiges Anliegen. Fast 16% der Schweizer Bevölkerung leiden an einer Störung des Glukosestoffwechsels, und 30% der bei der Eintrittsuntersuchung für die COLAUS-Kohorte neu diagnostizierten Diabetiker wussten nichts von ihrem Leiden [1]. Die klinischen Scores zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Diabetes sind sehr zuverlässig, trotzdem werden sie selten angewendet. Mit Hilfe dieser Scores könnten wir unsere Präventionsmassnahmen wirksamer organisieren, Abklärungsgang und Intervention frühzeitig gezielt einsetzen.

Die herkömmliche klinische Risikoevaluation hat seit einigen Jahren Konkurrenz durch genetische Untersuchungen erhalten. In den letzten neun Jahren wurden in verschiedenen Kohorten von Probanden oder Patienten – zum Teil mit Follow-up von über 20 Jahren – 18 genetische Assoziationen mit Diabetes gefunden. Bei diesen Genen handelt es sich nicht mehr um seltene, die Krankheit monogen bedingende, sondern um in unserer Bevölkerung weit verbreitete Varianten. In diesem Zusammenhang sind nun auch genetische Scores entwickelt und mit den klinischen Scores verglichen worden.

Zwei wichtige Arbeiten vergleichen die Bedeutung klinischer und genetischer Scores bei der Evaluation des Risikos, einen Diabetes zu entwickeln [2, 3]. Zusammengefasst: Klinische Scores sind bei dieser Aufgabenstellung sehr leistungsfähig, wohingegen die genetischen Scores schwach abschneiden. Diese Beobachtungen sind wichtig und wurden an prominenter Stelle in mehreren Editorials herausgestellt [4–6]. Die genetischen Scores leisten heute noch wenig, und bei komplexen Erkrankungen konnte bisher nur eine beschränkte Zahl von Genen identifiziert werden. Die 18 Risikogene beim Diabetes reichen offensichtlich nicht, aber es ist nicht ausgeschlossen, dass ein Score auf der Basis von 30, 50 oder 100 Risikogenen deutlich zuverlässiger werden könnte. Überdies identifiziert man heute in der Forschung vor allem Gene, die das Risiko für eine Krankheit erhöhen, weniger jedoch solche, die vor diesem Risiko schützen. Bezieht man auch noch den Einfluss der Umwelt auf diese genetische Signatur mit ein, werden die Voraussagen ausserordentlich komplex.

Ist von diesen Zukunftsentwicklungen ein Gewinn zu erwarten? Kennt man die Individuen mit erhöhtem genetischem Risiko für bestimmte komplexe Erkrankungen wie Diabetes, benötigt man theoretisch eine geringere Anzahl von Probanden für eine aussagekräftige medikamentöse oder nicht-medikamentöse Interventionsstudie. Die Kenntnis des genetischen Profils ermöglicht es abzuschätzen, inwieweit von bestimmten Medikamenten eine optimale therapeutische Wirkung zu erwarten ist. Dies konnte bereits für monogen vererbte Erkrankungen wie MODY gezeigt werden, und kürzlich auch für die Wirksamkeit von Medikamenten gegen kardiovaskuläre Erkrankungen wie Clopidogrel [7, 8].

Natürlich bergen solche genetischen Scores auch Gefahren. Die Schwierigkeit, mit dem Wissen um ein bestimmtes Risiko bereits sehr früh im Leben umgehen zu können, aber auch Probleme versicherungstechnischer und ethischer Natur sind nicht zu unterschätzen. Für etwa 400 Dollar kann man sich ein persönliches genetisches Profil erstellen lassen. Dies stellt eine beträchtliche Gefahr dar, besonders die öffentlichen Angebote im Internet. Damit ist Ihr genetisches Profil auf dem Netz, und eine Liste von Leiden mit der jeweiligen Wahrscheinlichkeit, daran zu erkranken wird Ihnen ohne jede ärztliche Beratung gleichsam an den Kopf geworfen. 2008 hat der damalige US-Präsident Bush einen Bundeserlass unterzeichnet, wonach beim Abschluss von Versicherungs- oder Arbeitsverträgen keine genetischen Informationen herangezogen werden dürfen. Die Staaten New York und Kalifornien gehen noch weiter: Sie verbieten es Unternehmen, dem Publikum genetische Tests direkt anzubieten, ohne dass ein Arzt eingeschaltet wird. Den besten Eindruck, was es bedeuten kann, den eigenen genetischen Score zu kennen, vermittelt wohl der Artikel von Steven Pinker vom 11. Januar 2009 in der *New York Times*. Darin beschreibt Pinker eingehend, welche Folgen die Sequenzierung

seines Genoms durch eine dieser Firmen nach sich zog. Wie soll man zum Beispiel mit dem Wissen um die eigene Prädisposition für eine neurodegenerative Erkrankung umgehen, gegen die es keine Behandlung gibt? Was soll man seinen Kindern sagen, die vermutlich dasselbe Risiko tragen?

Wahrscheinlich stehen wir am Anfang einer neuen, viel stärker auf individuelle biologische und genetische Faktoren zugeschnittene Medizin, wodurch sich Behandlungsziele optimieren lassen. Die Gefahr missbräuchlicher Verwendung solcher Daten und das Fehlen von Beweisen, dass aufgrund genetischer Information ergriffene therapeutische Massnahmen Prognose oder Lebensqualität für jedermann günstig beeinflussen, bleiben jedoch Probleme, die unsere Gesellschaft in den kommenden Jahren zu lösen hat.

Gérard Waeber

Literatur

1 Firmann M, Mayor V, Vidal PM, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. BMC Cardiovasc Disord. 2008;8:6.
2 Meigs JB. Prediction of type 2 diabetes: the dawn of polygenetic testing for complex disease. Diabetologia. 2009;52(4):568–70.
3 Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(21):2220–32.
4 Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction – are we there yet? N Engl J Med. 2009;360(17):1701–3.
5 Goldstein DB. Common genetic variation and human traits. N Engl J Med 2009;360(17):1696–8.
6 Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. Diabetes Metab Res Rev. 2000;16(3):164–71.
7 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med. 2009;360(4):354–62.
8 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009;360(4):363–75.