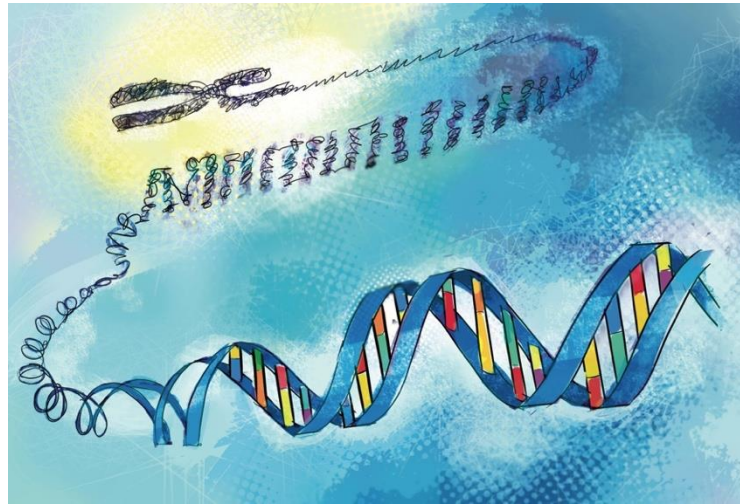


Personalisierte Medizin - Massanfertigung statt Massenware



Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

Eine Reise in 4 Etappen

Drei Zeitalter der Medizin



Der Weg zur personalisierten
Medizin



Klinische Relevanz



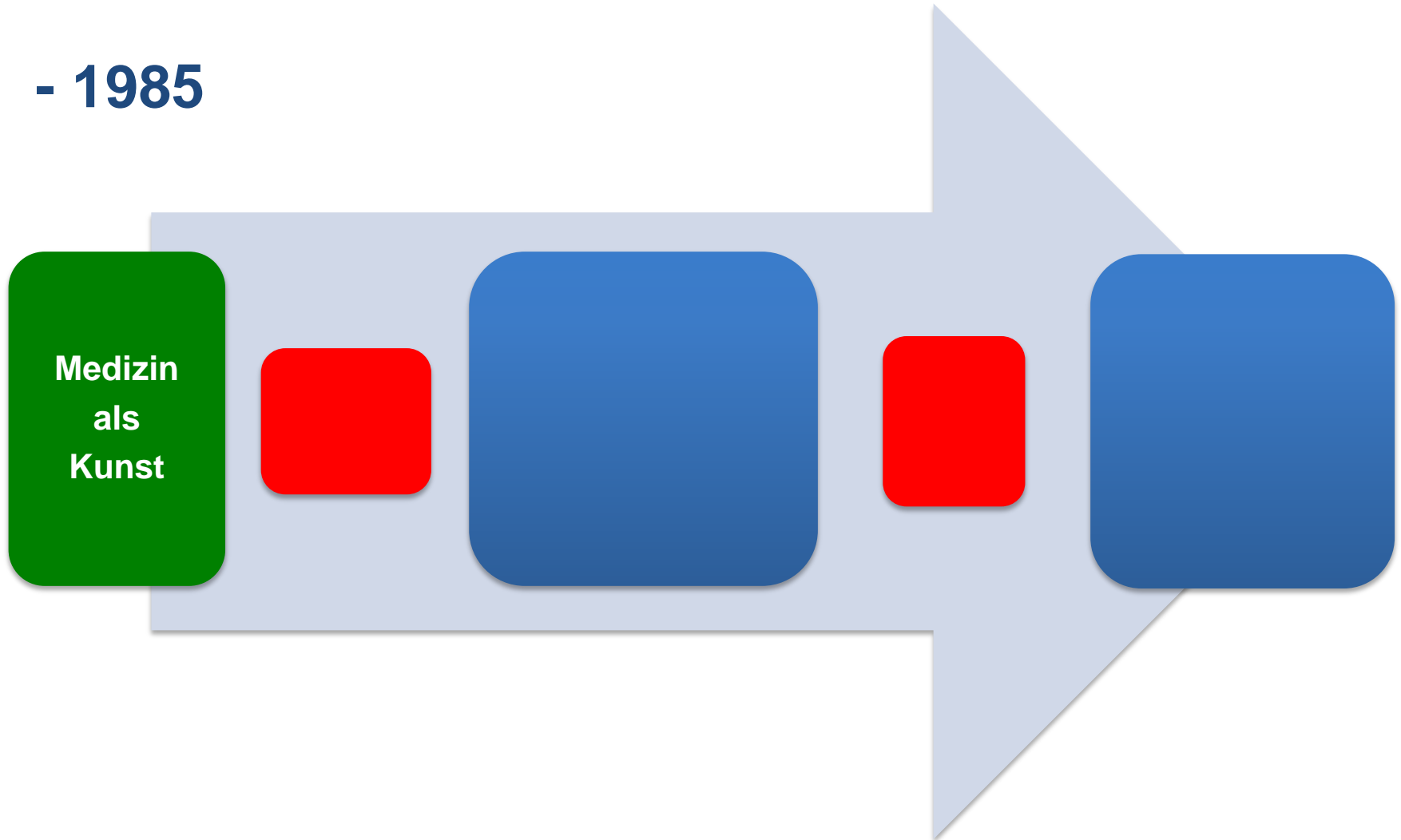
Herausforderungen



DIE 3 ZEITALTER DER MEDIZIN

Die 3 Zeitalter der Medizin

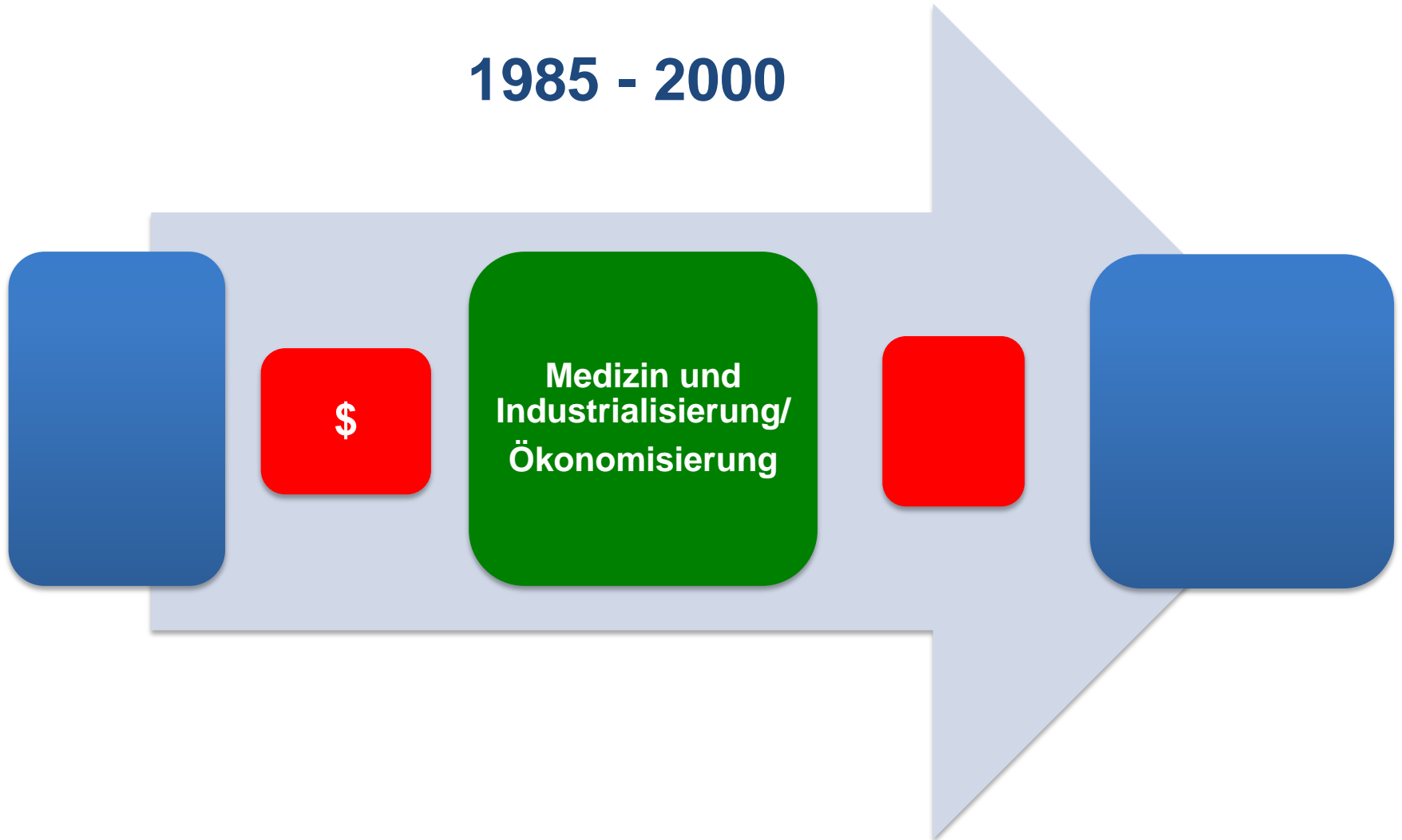
- 1985



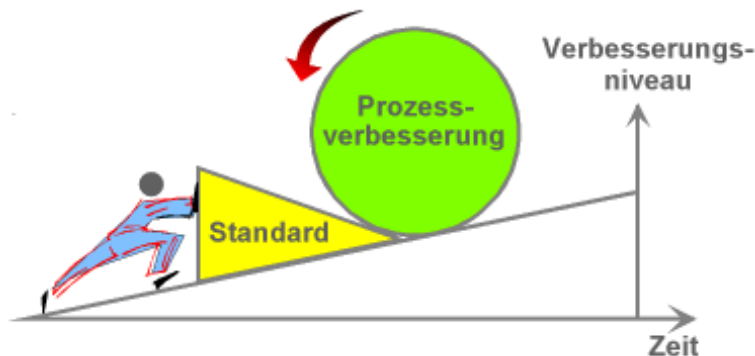
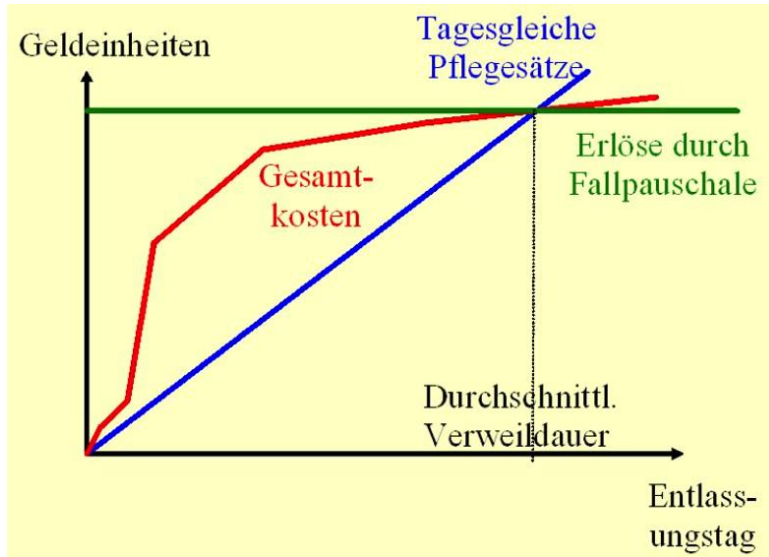
Medizin als Kunst



1985 - 2000

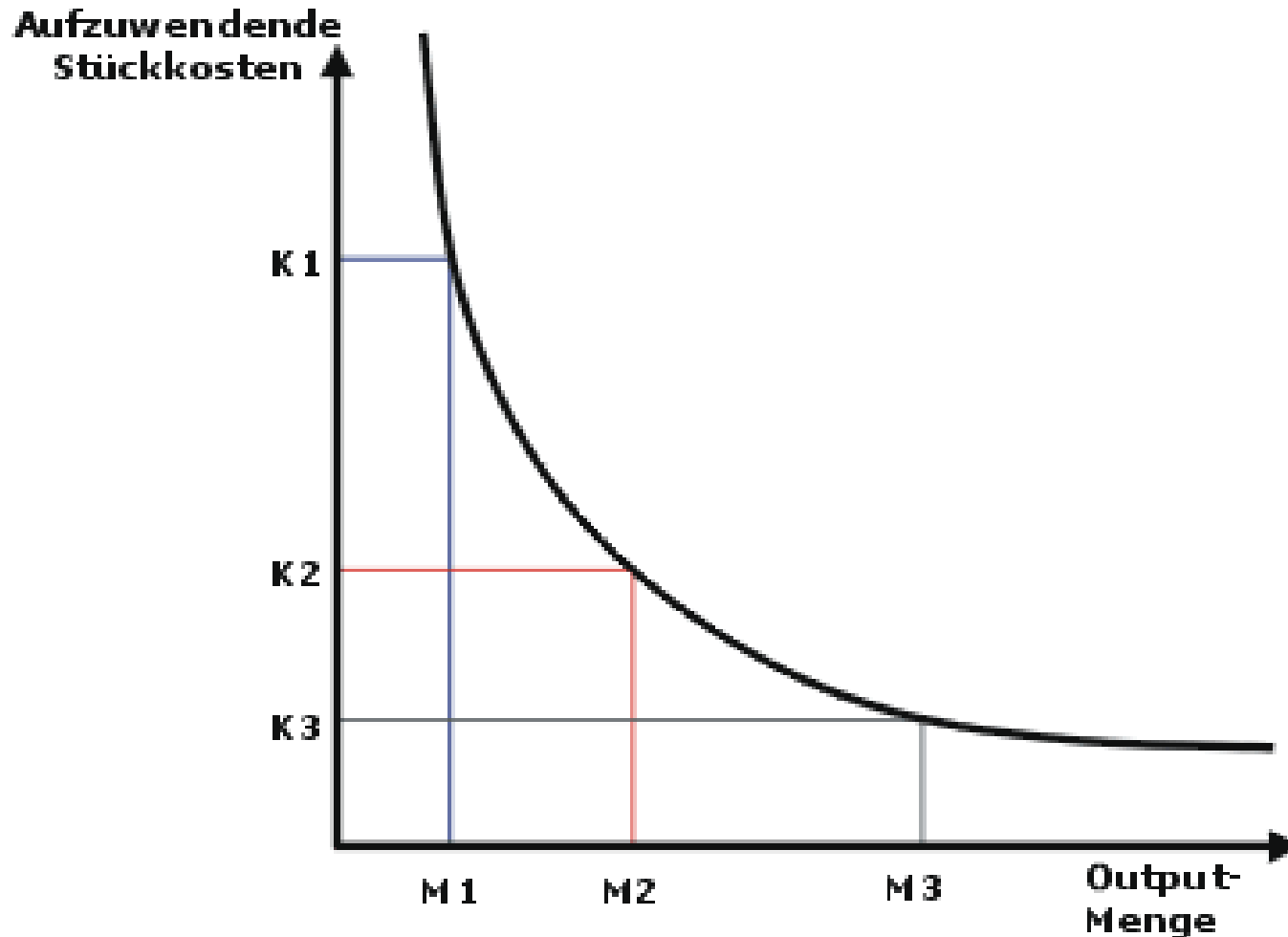


Medizin und Industrialisierung/ Ökonomisierung → Massenware



Massenproduktion verlangt regressivere Stückkosten

Die Erfahrungskurve



Erstes Fließbandprojekt Augenchirurgie in Moskau 1984



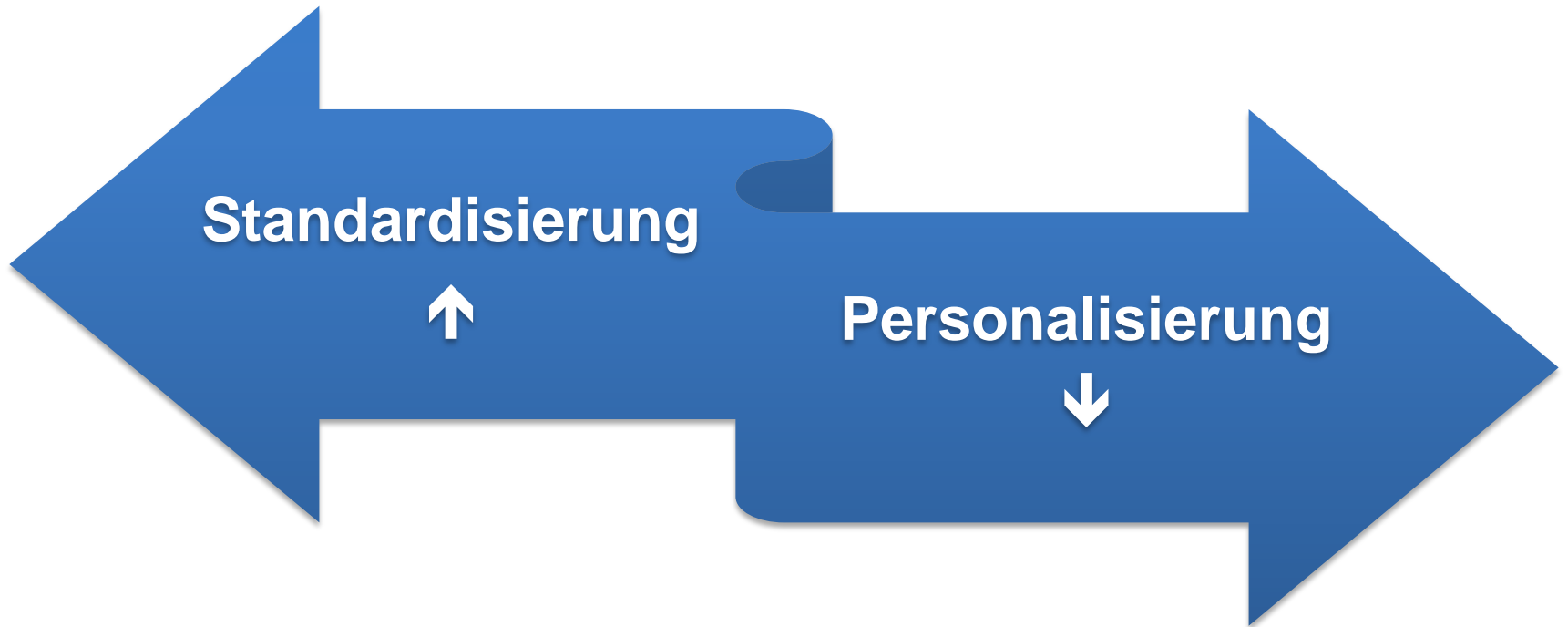
Svyatoslav Nikolayevich
Fyodorov (1927 – 2000)



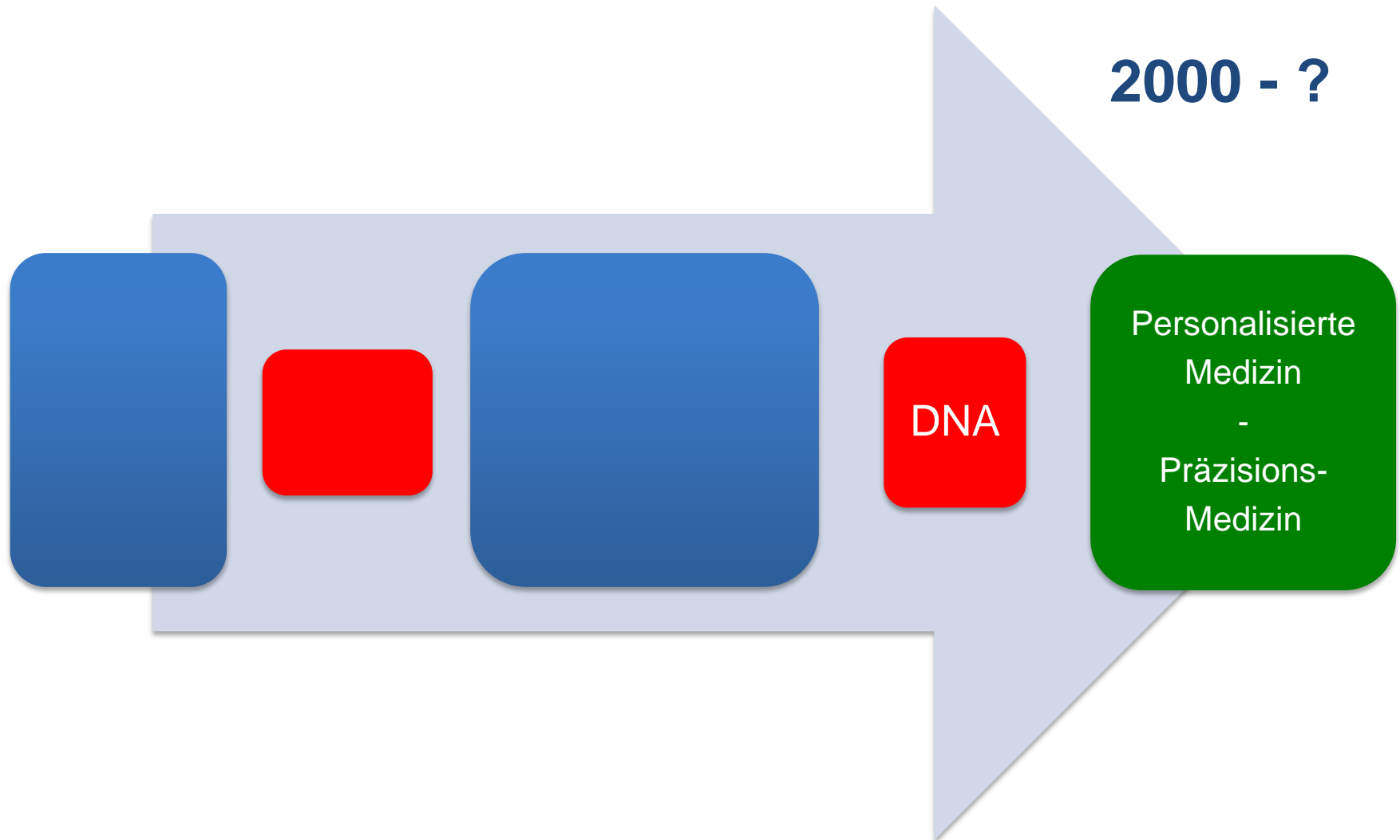
Ökonomisierung – als Dogma



Auseinanderdriften



Die 3 Zeitalter der Medizin



Potential der personalisierten Medizin



Entspricht diese einer industriellen Logik?

Auch die Industrie „personalisiert“ (*mass customization*)

Vorher
Massen-
produktion



→
Einbahn



Nachher
Personali-
sierung



↔
Interaktiver
Dialog



Sei es Design-your-own NIKE ...

The screenshot displays the NikeiD website interface for designing a custom Nike Dunk Low iD Men's Shoe. The page features a top navigation bar with the Nike logo, "NIKE SITES", a search bar, and links for "WELCOME BACK!", "REGISTER", "LOG IN", "ORDER STATUS", and "WISH LIST". Below this is a secondary navigation bar with categories like "WOMEN", "MEN", "KIDS", "SPORT", "NIKEiD", "CLEARANCE", "CATALOGS", "GIFT CARDS", and "MEMBERS ONLY".

The main content area is titled "Nike Dunk Low iD Men's Shoe" with a price of "\$120.00". A large image of the shoe is shown, which is currently a dark grey/black color with purple accents. To the right of the shoe is a design panel with a "START OVER" button and a "CLOSE" button. The design panel is divided into four sections:

- 1. DESIGN** (DONE): A grid of color swatches for the main shoe color. The purple swatch is selected.
- Lining Color**: A grid of color swatches for the shoe's lining. The purple swatch is selected.
- Lace Color**: A grid of color swatches for the shoe's laces. The purple swatch is selected.
- Second Lace Set Color**: A grid of color swatches for a second set of laces. The purple swatch is selected.

Below the design panel are three more sections: "2. PERSONALIZE", "3. FINALIZE", and "4. REVIEW".

At the bottom left, there are "VIEW OPTIONS" including icons for different views (top, side, bottom, etc.) and a zoom-in icon "[+]". Below the shoe image, the "NIKEiD" logo is displayed along with the text: "SHIPPING TIMES: EVERY NIKEiD PRODUCT IS MADE TO ORDER AND DELIVERED TO YOU WITHIN FOUR WEEKS, UNLESS OTHERWISE NOTED."

The footer contains links for "CHANGE REGION", "STORE LOCATOR", "EVENTS", "CUSTOMER SERVICE", "PRIVACY / TERMS OF USE", and "EMAIL SIGN UP". On the right side of the footer, it says "© 2008 NIKE, INC. ALL RIGHTS RESERVED" and includes a speaker icon.

... oder personalisierte Schuhe

Design Your Own

YOU SELECTED
china blue luster satin / burnt
copper luster satin / canary yellow
luster satin / teal blue luster satin
/ raspberry sole
select size

select upper color



select bow color



DYO EVELIX

\$200.00

As Design Your Own sho

As Design Your Own sho
from order date to ship.

Since Nina DYO shoes a
immediately, your credit

ADD TO BAG

GO BACK TO OVERVIEW

VIEW LARGE
Click to enlarge



DARK BACKGROUND
Click to see your shoe on black



EMAIL TO FRIEND
Click to email your shoe



... oder gar personalisiertes Bier

idbeer

 Dein Bier gestalten

Startseite
Bikeman Shop
Einer edler Tier
Geschenk-Geschwin
Corporate Services
Woher Garade
FAQ
Feedback



Warenkorb
0 Produkte | 0,00 €
0610 36020000 | Versand und Pfand



Dein Bier. Dein Style.

» jetzt selbst gestalten
DUMMETICHTEN-KONFIGURATOR

6 x 0,33l
14,99
inkl. MwSt., zzgl.
Pfand & Versand

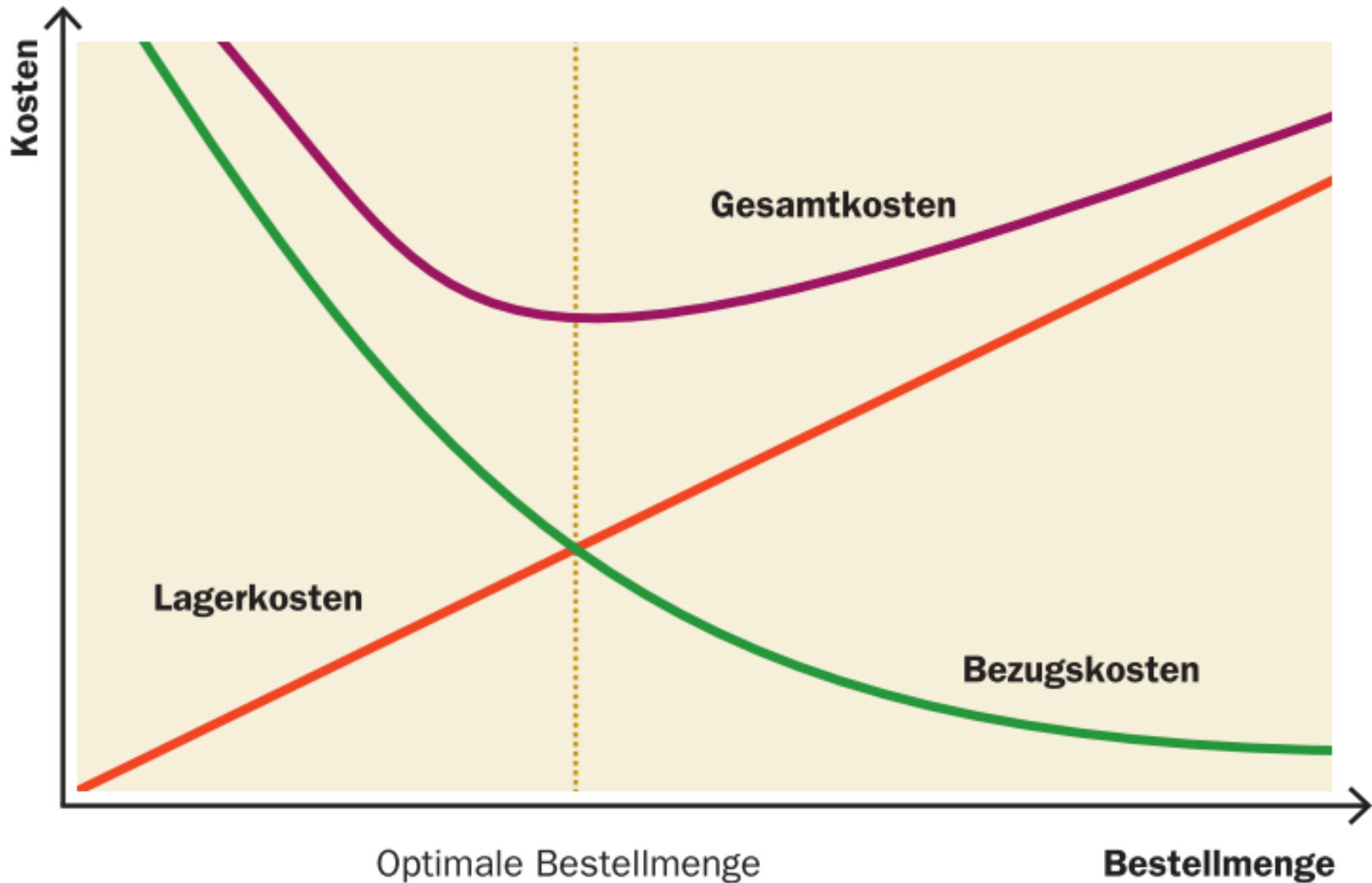
12 x 0,33l
24,99
inkl. MwSt., zzgl.
Pfand & Versand

BESTER

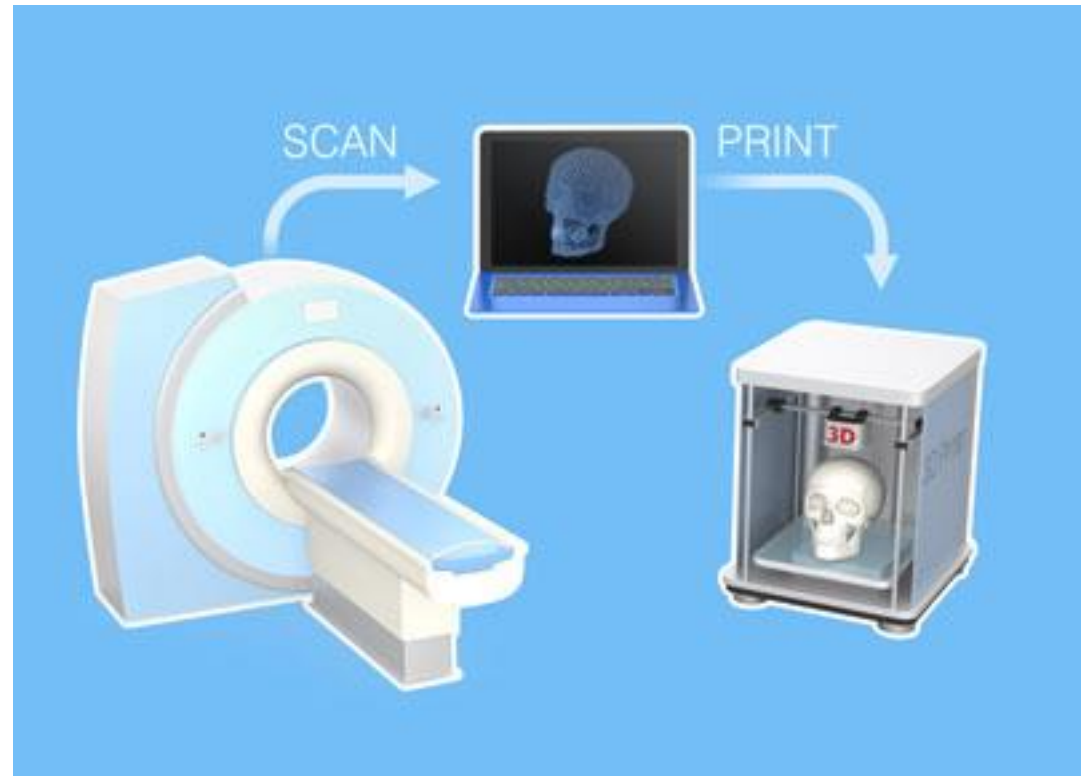
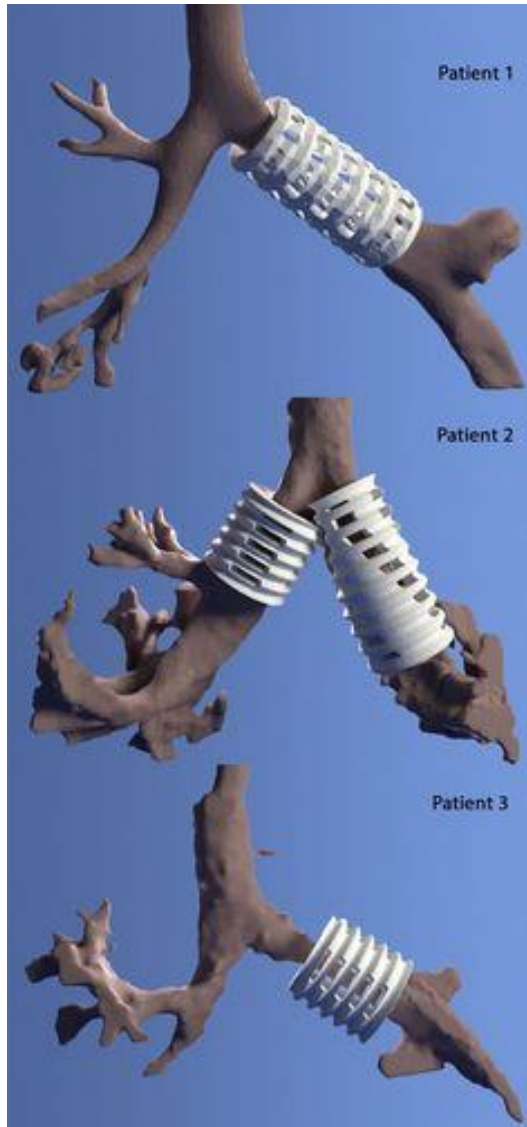
FÜR JEDEN

PERFEKT:

Mass Customization als ökonomische Notwendigkeit



Personalisierte (und zeitnahe) Produktion in der Medizin



3-D Drucken



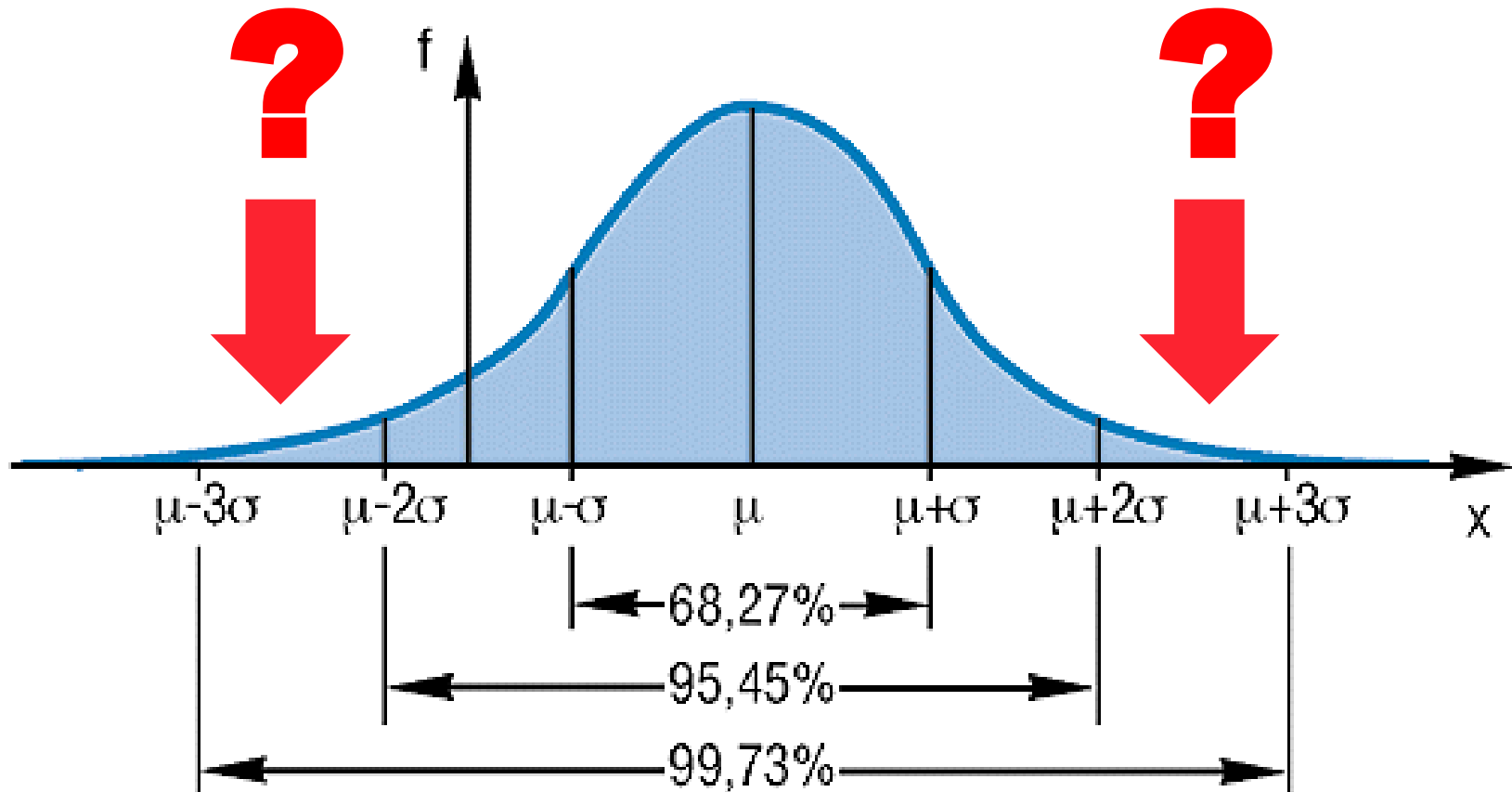
WIE KOMMEN WIR ZUR PERSONALISIERTEN MEDIZIN?

Grund #1 Die „Durchschnittsformel“

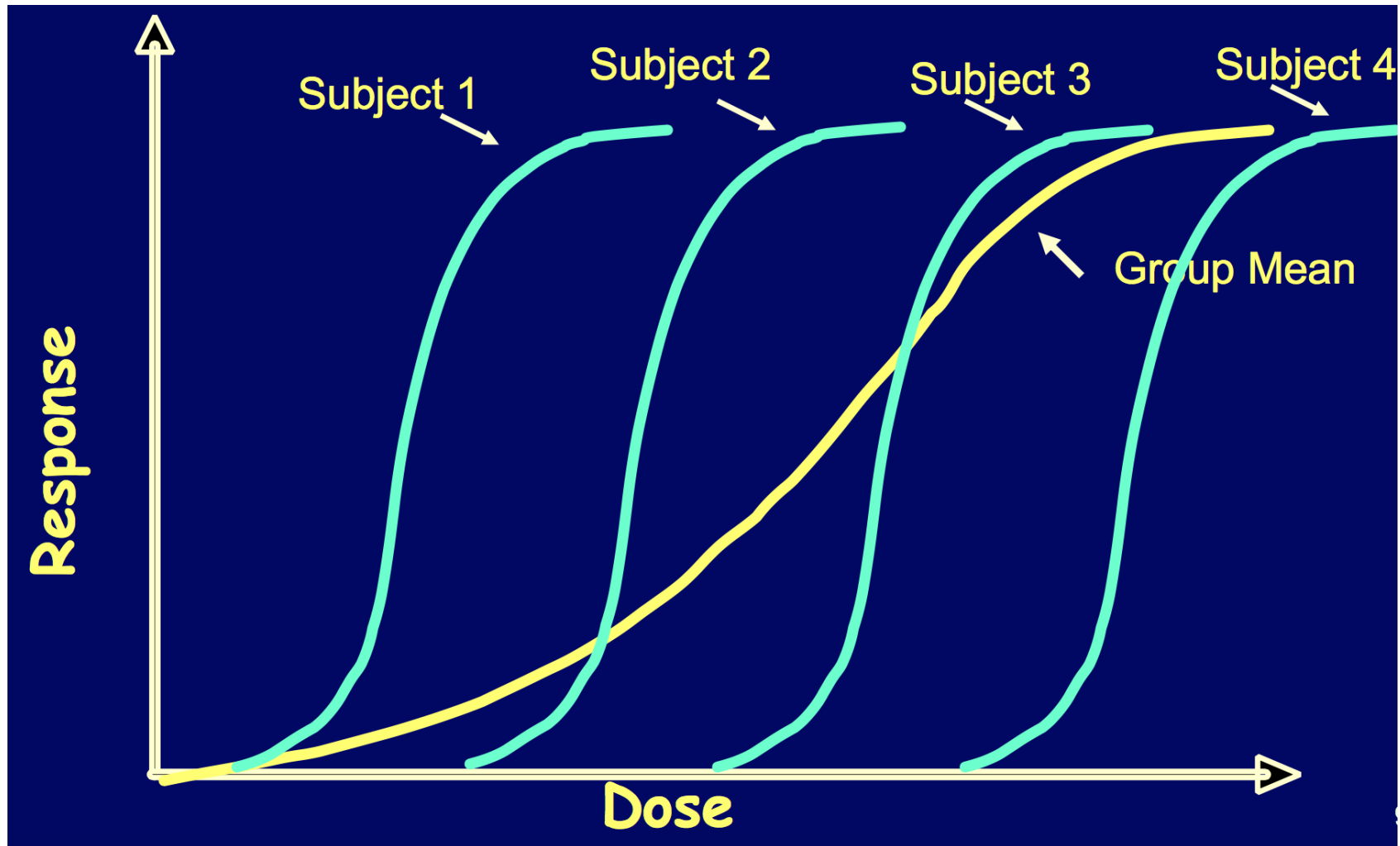
$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$$



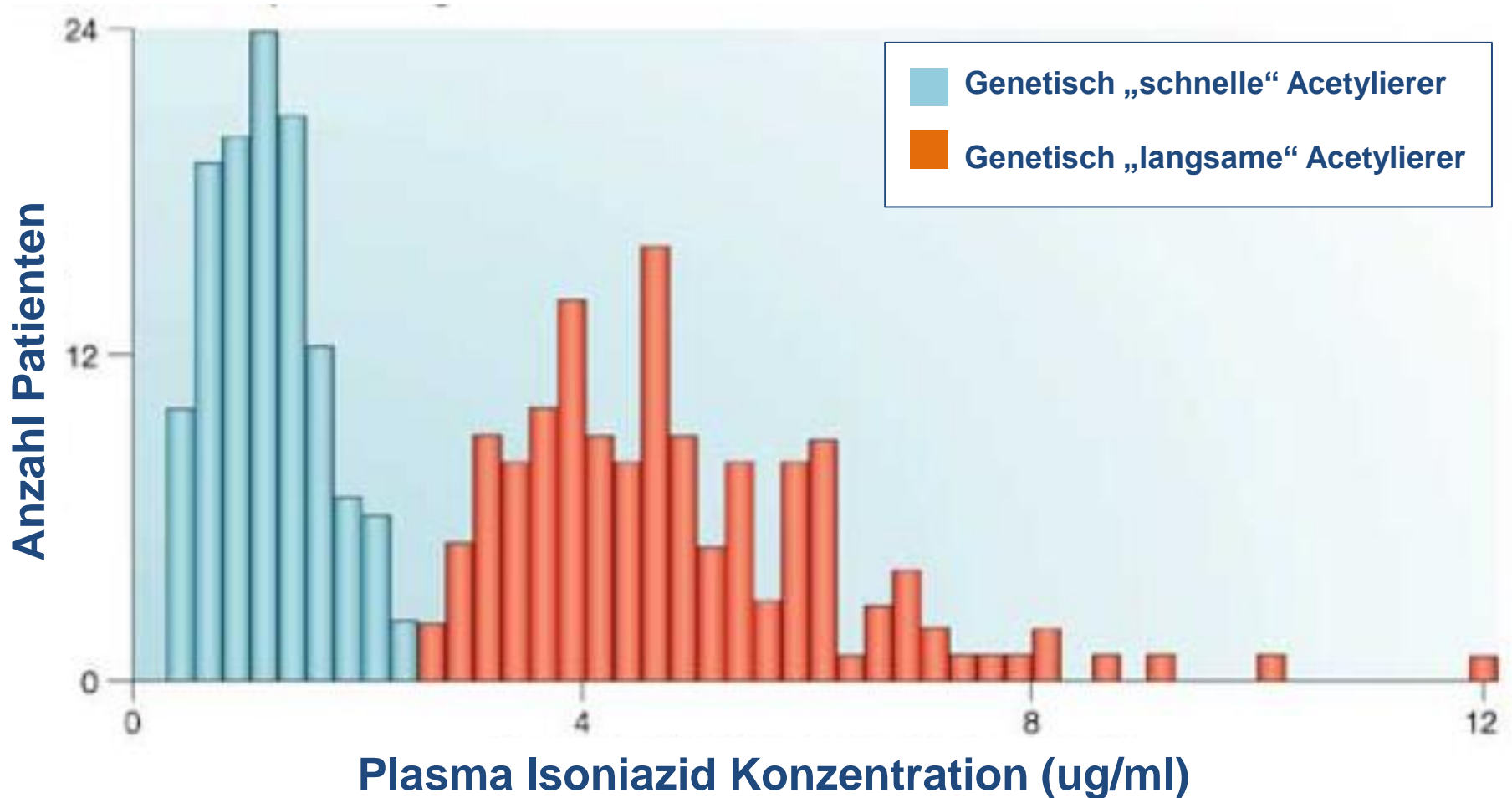
Was ist mit den Extremen?



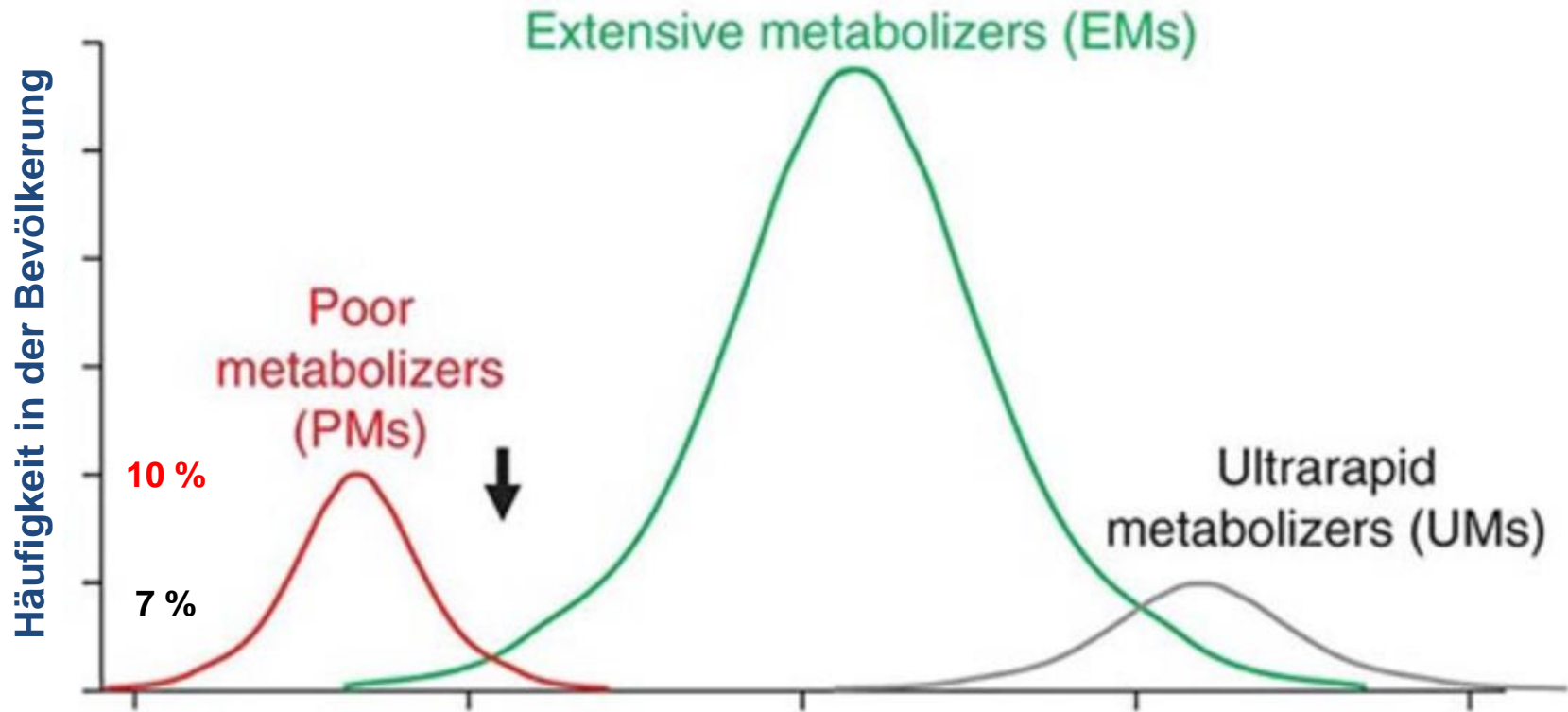
Dosis \neq Exposition



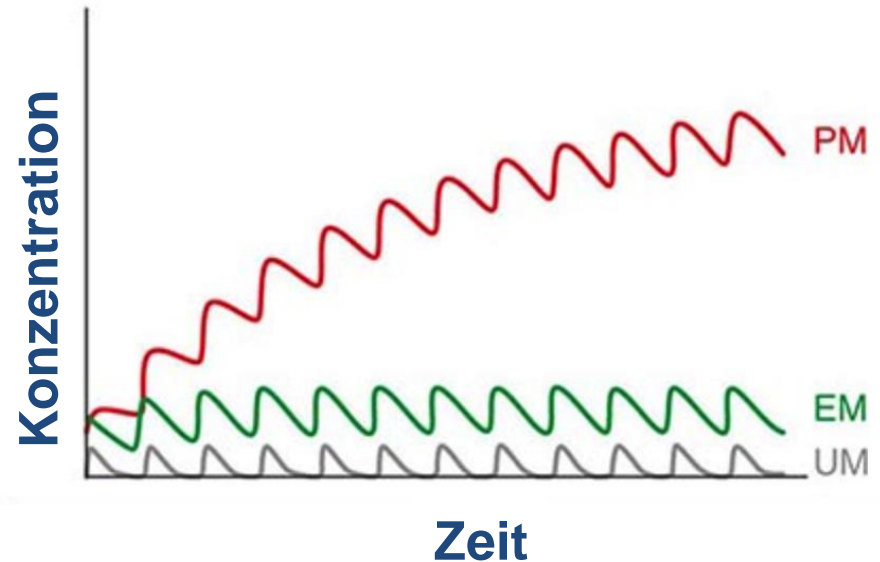
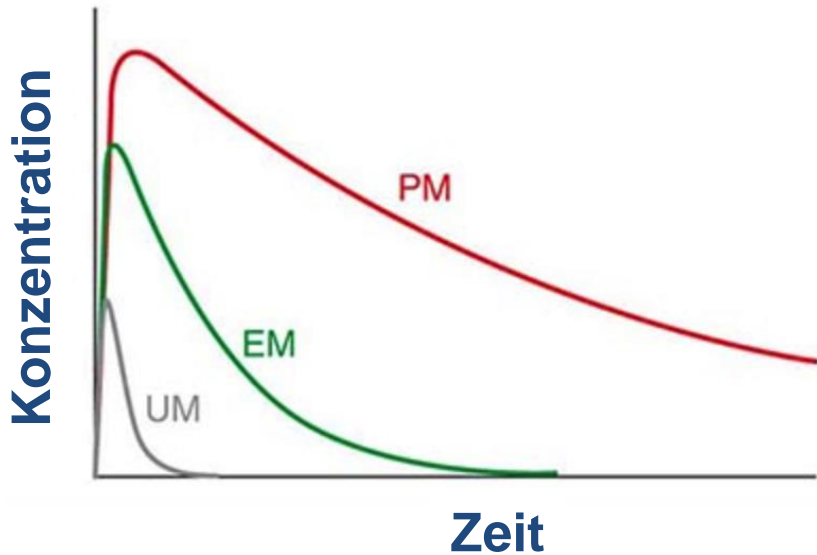
Bimodale Verteilung Acetylierer



Multimodale Verteilung CYP2D6



Auswirkung der Polymorphie von CYP2D6



Betrifft 1/5 aller Medikamente

Zwischenfazit



Es gibt nicht den Bauch.
Es gibt nicht den Kunden.

Deshalb ist die CSS keine Krankenversicherung für Kunden. Sondern für Menschen. Ganz persönlich.

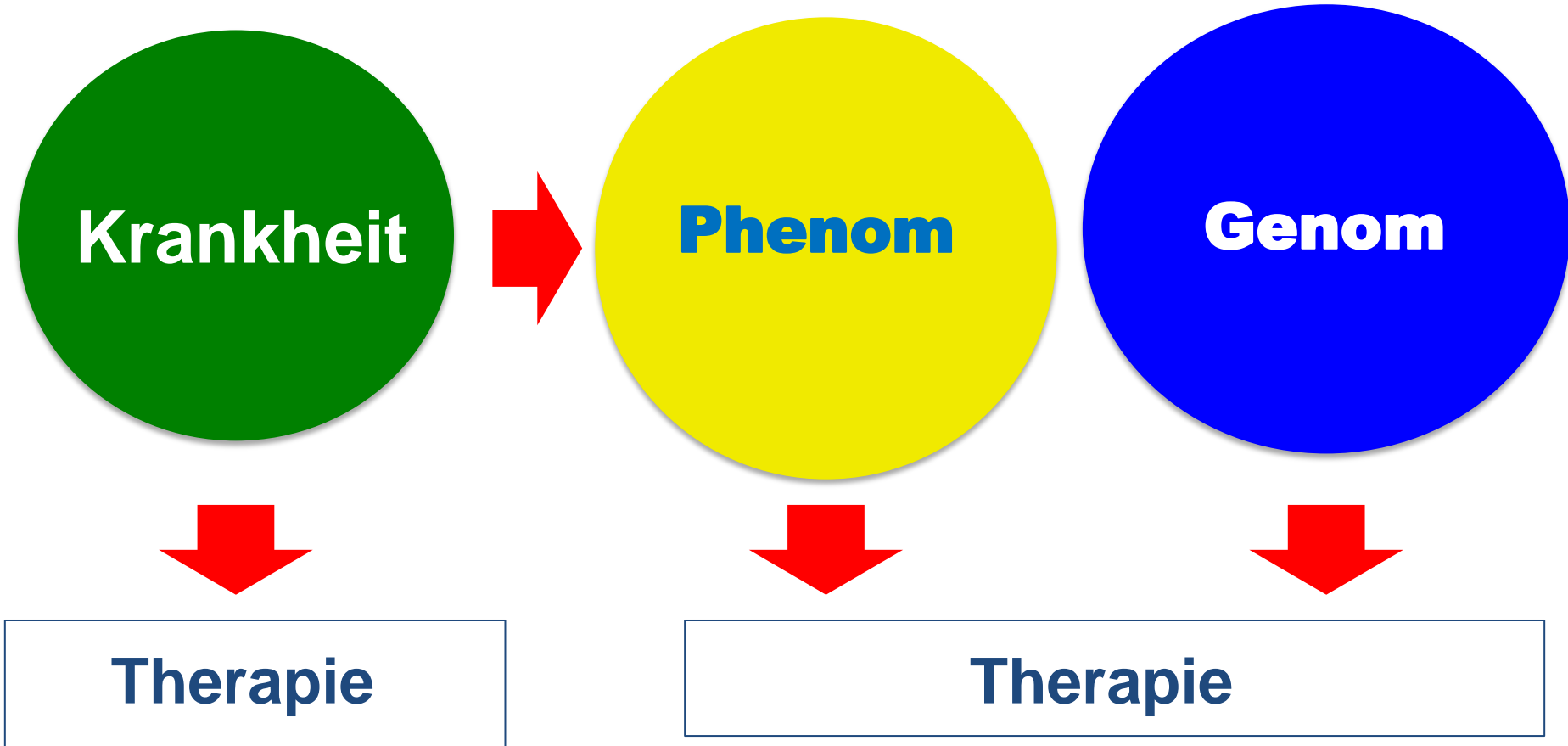


www.css.ch

Grund #2 Variation

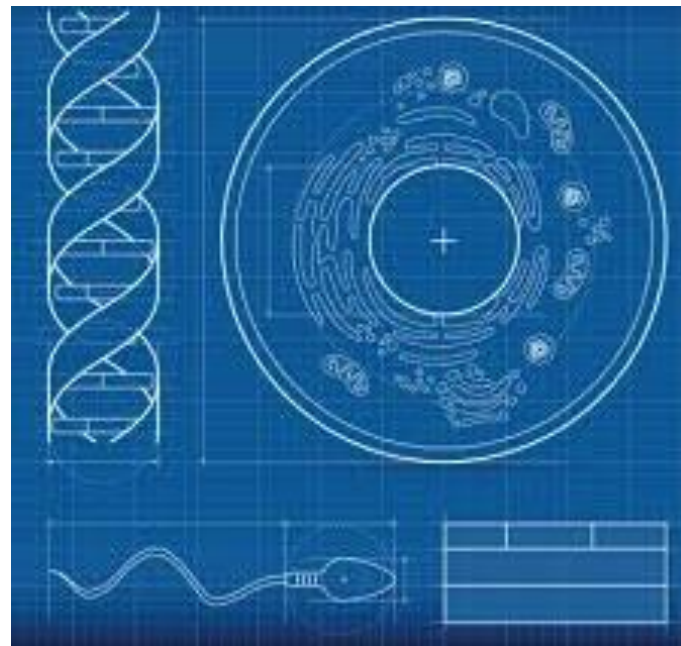
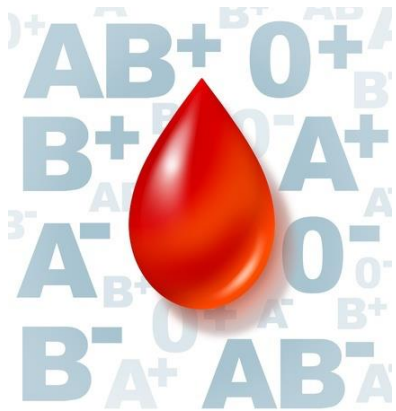


Krankheiten zerlegt



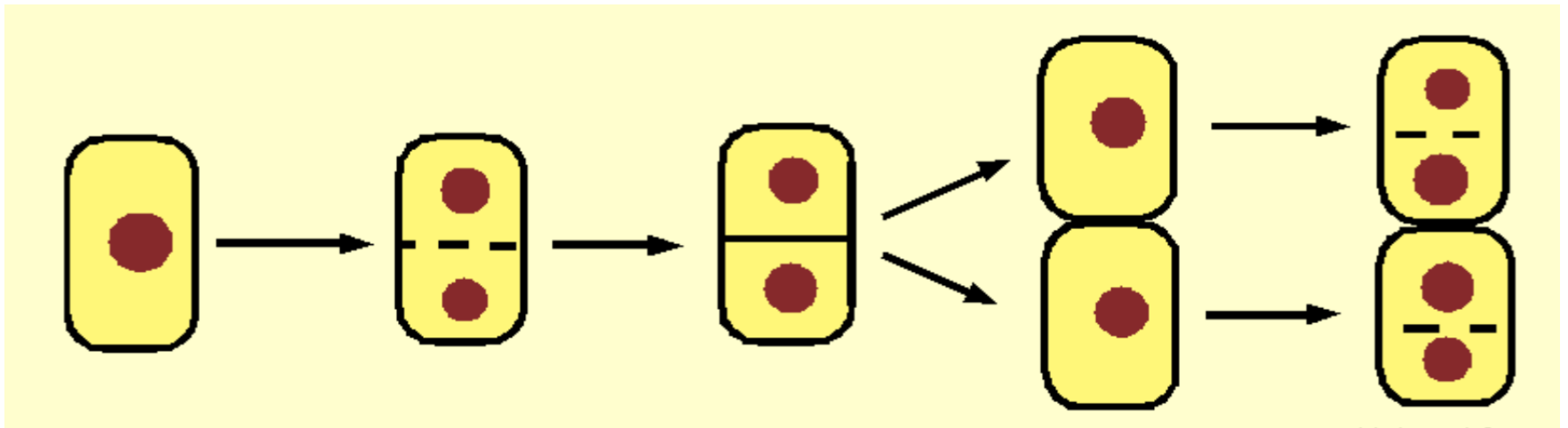
Grund für die Verschiedenheit

Unterschiede in den Eiweissen!



300 Milliarden Zellteilungen/Tag

DNA → RNA → Eiweiss

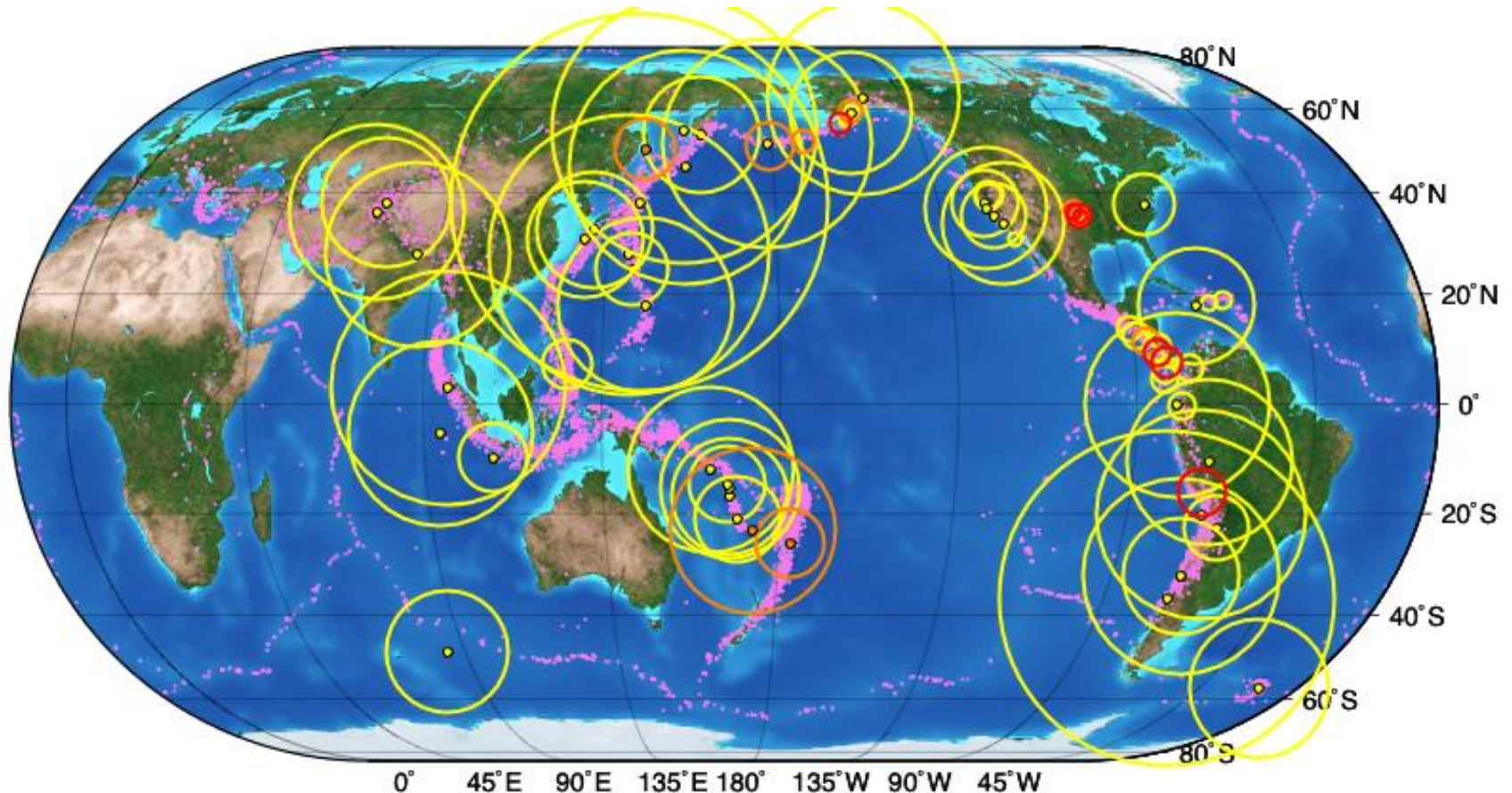


Kopieren, kopieren, kopieren ...

Kopierfehler sind vorprogrammiert und verlangen Reparaturen

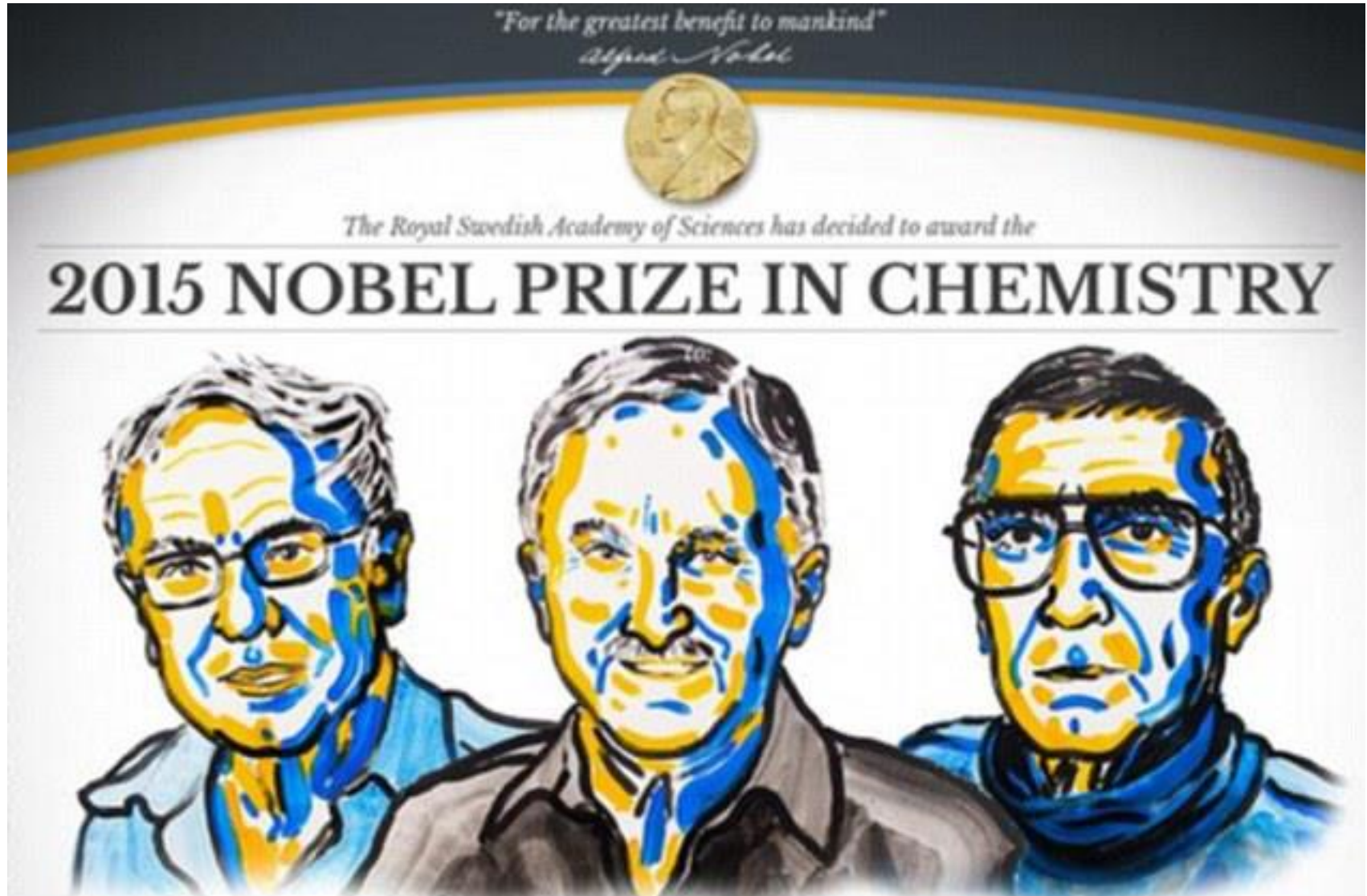


40'000 Schäden pro Zelle/Tag

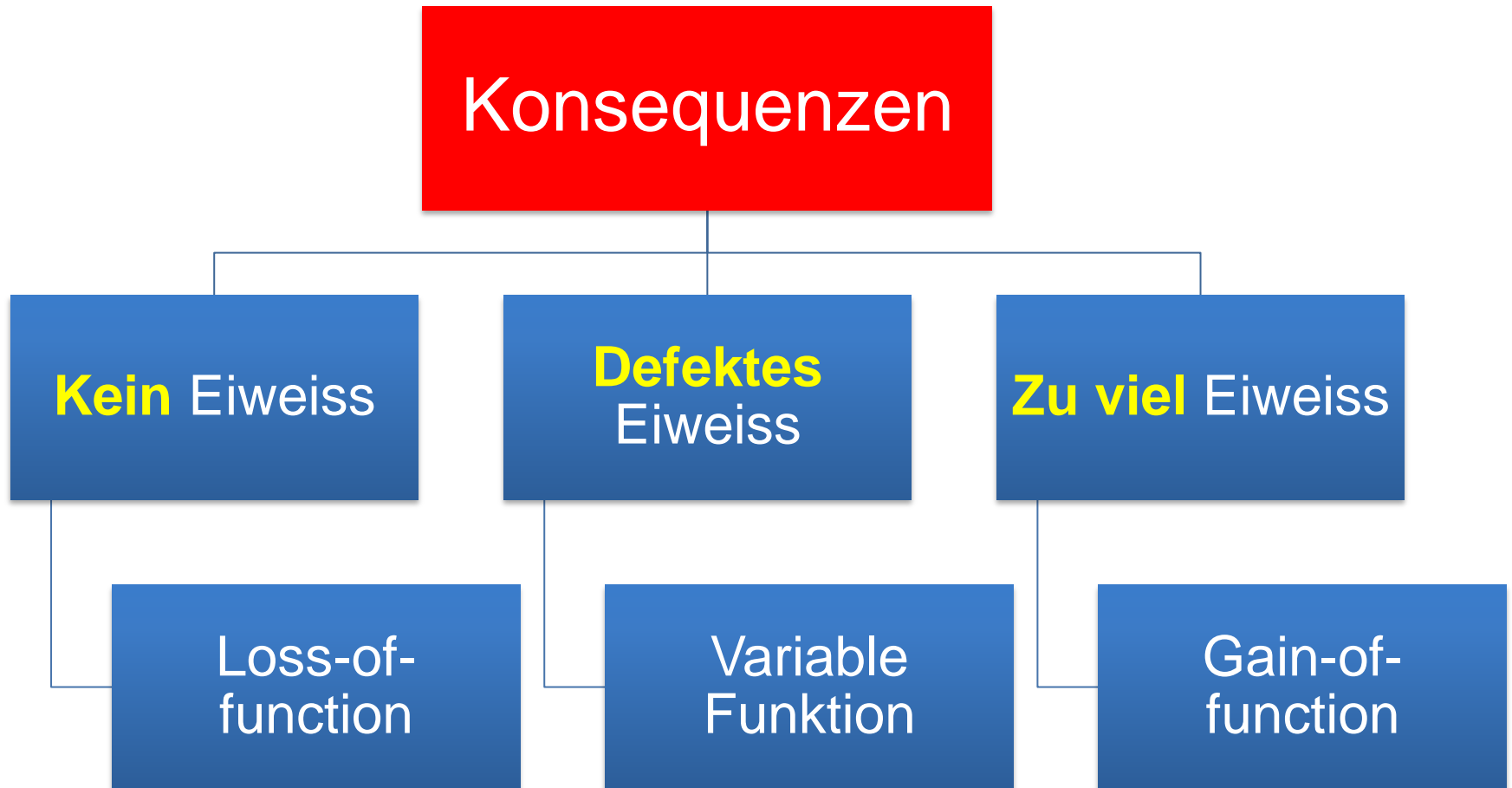


1.2×10^{16} Reparaturen pro Tag (= 12 PB)
(Google prozessiert pro Tag 24 PB)

Mechanismen der DNA Reparatur



Konsequenz von Varianten





**UND WAS BEDEUTET DAS
FÜR DIE KLINIK?**

Gen-basierte Entscheidungen



Prognose

Wie wird die Erkrankung verlaufen?



Prädiktion

Wer spricht auf eine Massnahme an?



Risiko

Wer wird krank?



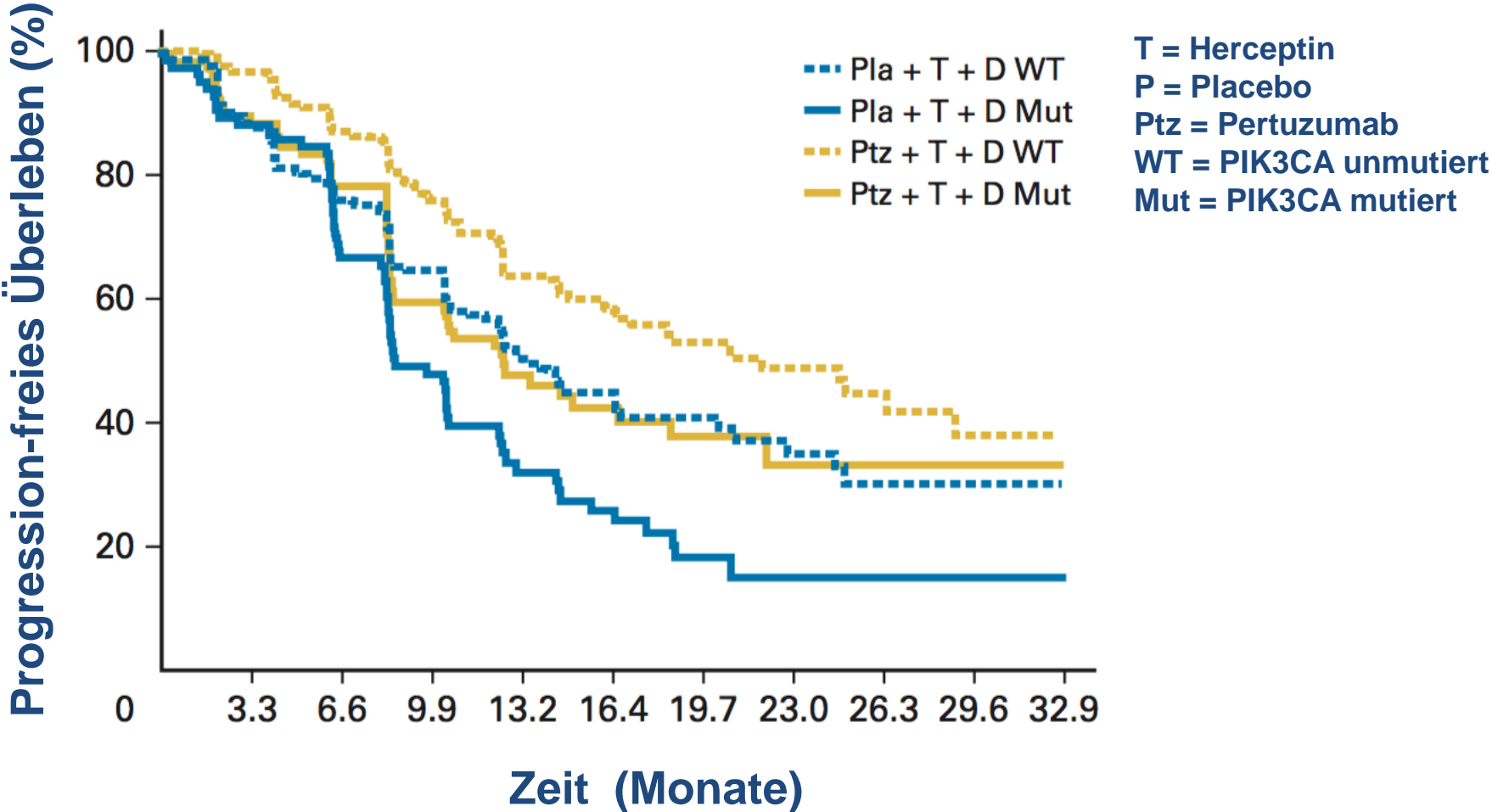
Prävention

Wie Unerwünschtes vermeiden?



BEISPIEL PROGNOSE











Patientinnen mit Brustkrebs ohne Mutation haben eine bessere Prognose

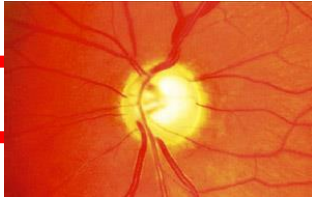





BEISPIEL RISIKO

Elevated Risk ?

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Coronary Heart Disease	★★★★★	61.2%	46.8%	1.31x 
Venous Thromboembolism	★★★★★	17.9%	12.3%	1.45x 
Chronic Kidney Disease	★★★★★	4.2%	3.4%	1.22x 
Restless Legs Syndrome	★★★★★	2.5%	2.0%	1.25x 
Exfoliation Glaucoma	★★★★★	2.2%	0.7%	2.90x 
Crohn's Disease	★★★★★	0.84%	0.53%	1.59x 
Multiple Sclerosis	★★★★★	0.47%	0.34%	1.37x 
Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)	★★★★★	0.43%	0.36%	1.21x 
Stomach Cancer (Gastric Cardia Adenocarcinoma)	★★★★★	0.28%	0.23%	1.22x 
Primary Biliary Cirrhosis	★★★★★	0.10%	0.08%	1.25x 



LOXL1 Gen



HOME MY RESULTS FAMILY & FRIENDS RESEARCH & COMMUNITY

HEALTH RISKS > EXFOLIATION GLAUCOMA

Overview Resources **Technical Report** Community (22)

Technical Report

Gene or region: LOXL1
SNP: rs2165241

	SNP used	Genotype	Adjusted Odds Ratio*
Thomas Szucs	rs2165241	TT	European: 2.94

** Odds ratios are reported for all available ethnicities.*



SNP: rs2165241 (C or T)
Thomas' Genotype: TT
Gene: LOXL1
Chromosome: 15



LOXL1 Gen und exfoliatives Glaukom

Common Sequence Variants in the LOXL1 Gene Confer Susceptibility to Exfoliation Glaucoma

Gudmar Thorleifsson,^{1*} Kristinn P. Magnusson,^{1*} Patrick Sulem,^{1*} G. Bragi Walters,¹ Daniel F. Gudbjartsson,¹ Hreinn Stefansson,¹ Thorlakur Jonsson,¹ Adalbjorg Jonasdo Aslaug Jonasdottir,¹ Gerdur Stefansdottir,¹ Gisli Masson,¹ Gudmundur A. Hardarson Hjorvar Petursson,¹ Arsaell Arnarsson,² Mehdi Motalebipour,³ Ola Wallerman,³ Claes Wadelius,³ Jeffrey R. Gulcher,¹ Unnur Thorsteinsdottir,¹ Augustine Kong,¹ Fridbert Jonasson,^{2,4} Kari Stefansson^{1†}

Glaucoma is a leading cause of irreversible blindness. A genome-wide search yielded single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the 15q24.1 region associated with glaucoma. Investigation revealed that the association is confined to exfoliation glaucoma (XFG) and nonsynonymous SNPs in exon 1 of the gene *LOXL1* explain the association, and that they confer risk of XFG mainly through exfoliation syndrome (XFS). About 25% of the population is homozygous for the highest-risk haplotype, and their risk of suffering more than 100 times that of individuals carrying only low-risk haplotypes. The attributable risk is more than 99%. The product of *LOXL1* catalyzes the formation of cross-links found to be a major component of the lesions in XFG.

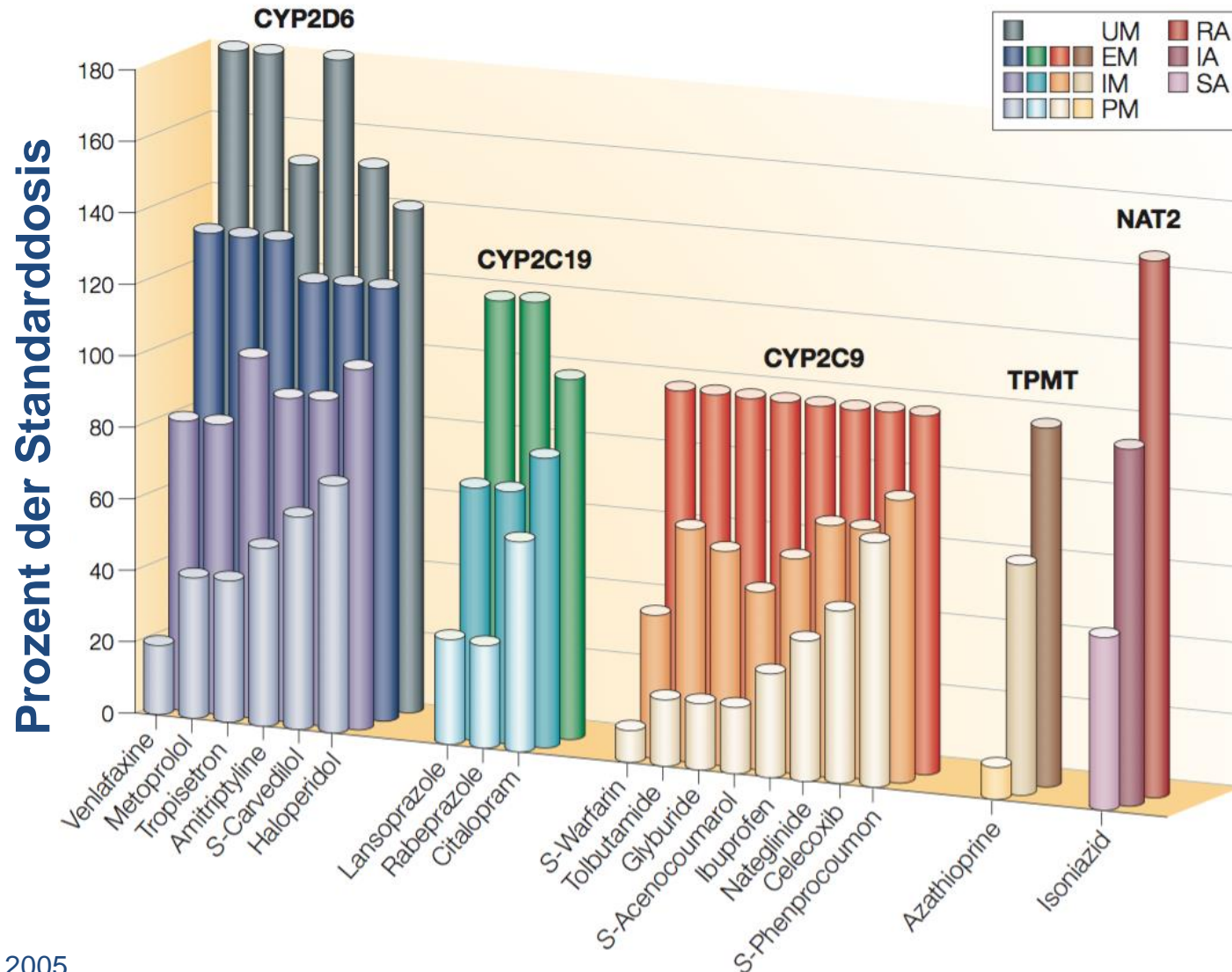
Study population (n)	rs2165241 T		
	Frq.	OR (95% CI)	P
Iceland			
Controls (14,474)	0.473		
Glaucoma combined (195)	0.672	2.28 (1.85–2.82)	2.0 × 10 ⁻¹⁴
POAG (90)	0.550	1.36 (1.01–1.83)	0.04
XFG (75)	0.753	3.40 (2.41–4.81)	4.3 × 10⁻¹²
XFS no glaucoma (55)	0.740	3.18 (2.12–4.76)	1.9 × 10 ⁻⁸
Sweden			
Controls (198)	0.535		
Glaucoma combined (399)	0.649	1.61 (1.26–2.05)	0.00016
POAG (200)	0.488	0.83 (0.63–1.09)	0.18
XFG (199)	0.813	3.78 (2.77–5.14)	3.1 × 10⁻¹⁷
Combined			
Controls (14,672)			
Glaucoma combined (594)		1.96 (1.67–2.29)	1.3 × 10 ⁻¹⁶
POAG (290)		1.04 (0.85–1.28)	0.67
XFG (274)		3.62 (2.87–4.55)	1.0 × 10⁻²⁷

> 3x höheres Risiko



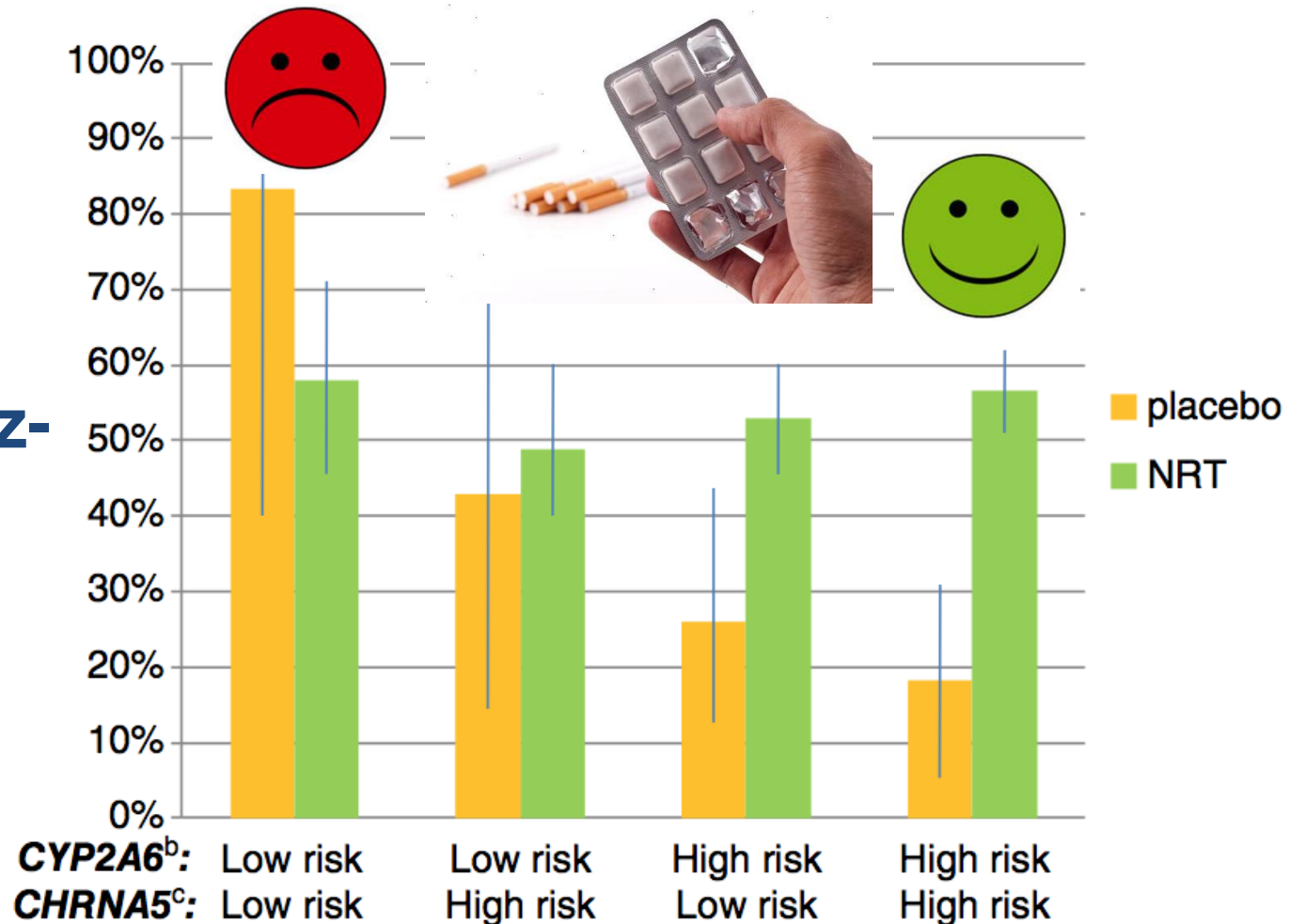
BEISPIEL PRÄDIKTION

Dosisanpassungen mittels Pharmakogenetik



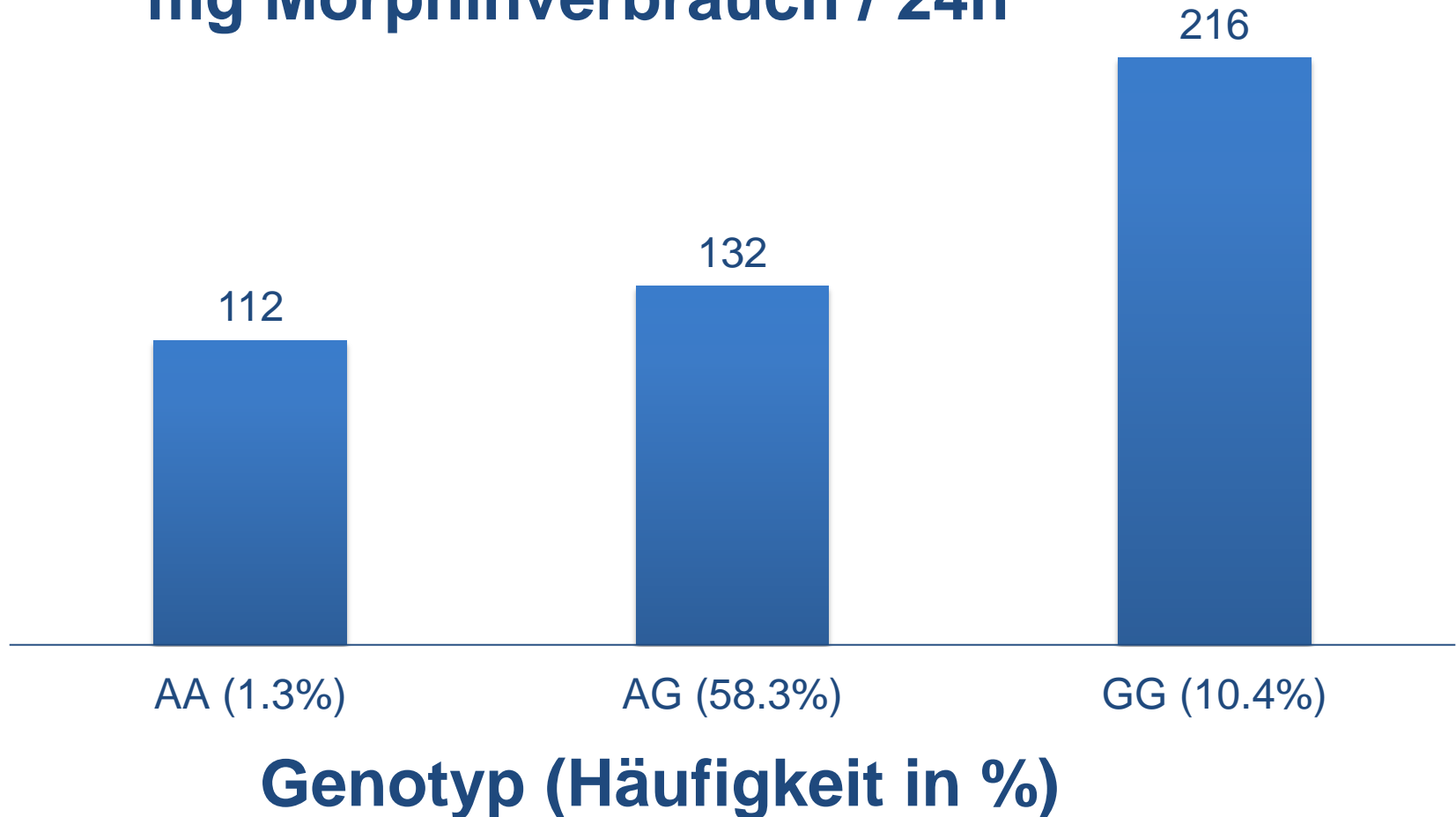
Genetik bestimmt Ansprechen auf Nikotin-Ersatztherapie

Abstinenz-
rate



Variante Opiat Rezeptor (*OPRM1*)

mg Morphinverbrauch / 24h





BEISPIEL PRÄVENTION

HLA-Genotyp bedingte schwere kutane medikamentös-bedingte Hautreaktionen

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)

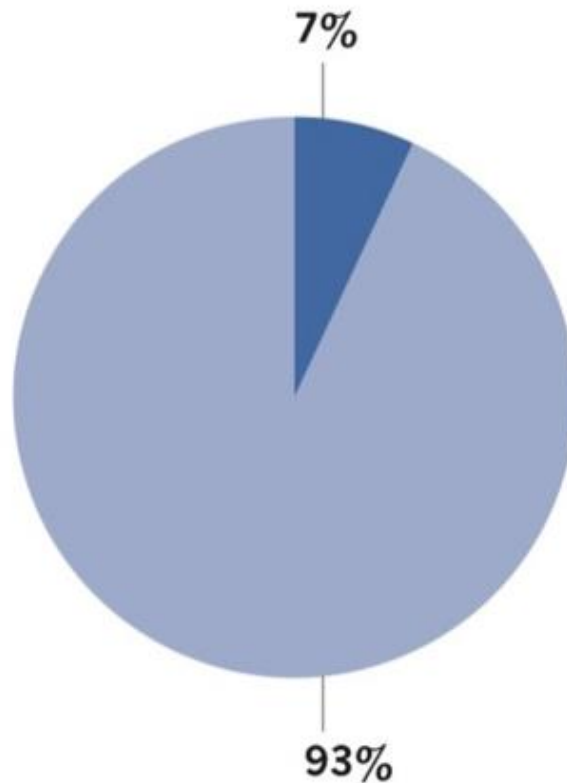


Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)

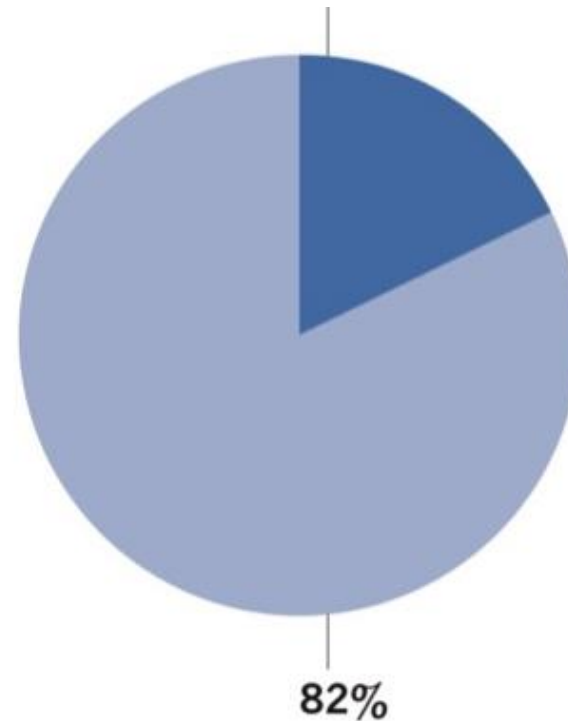


Wie viele Medikamente sind betroffen?

Zugelassene

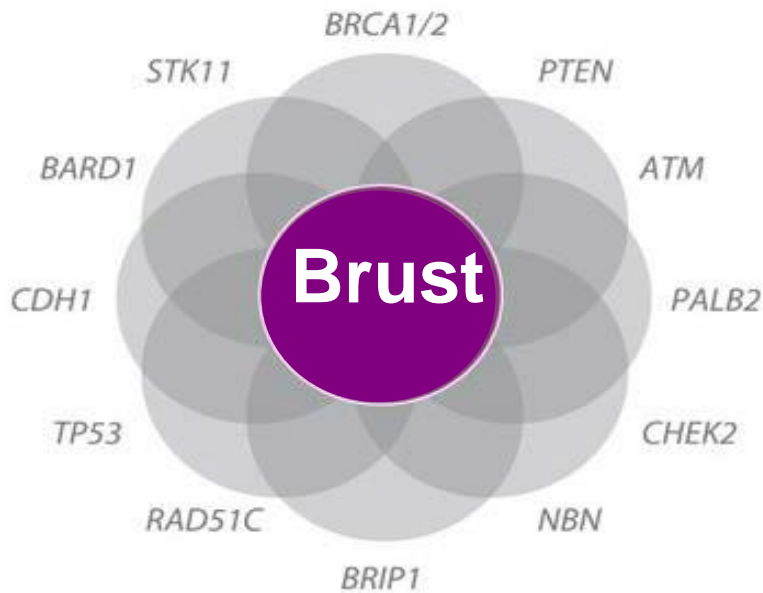


Verschriebene

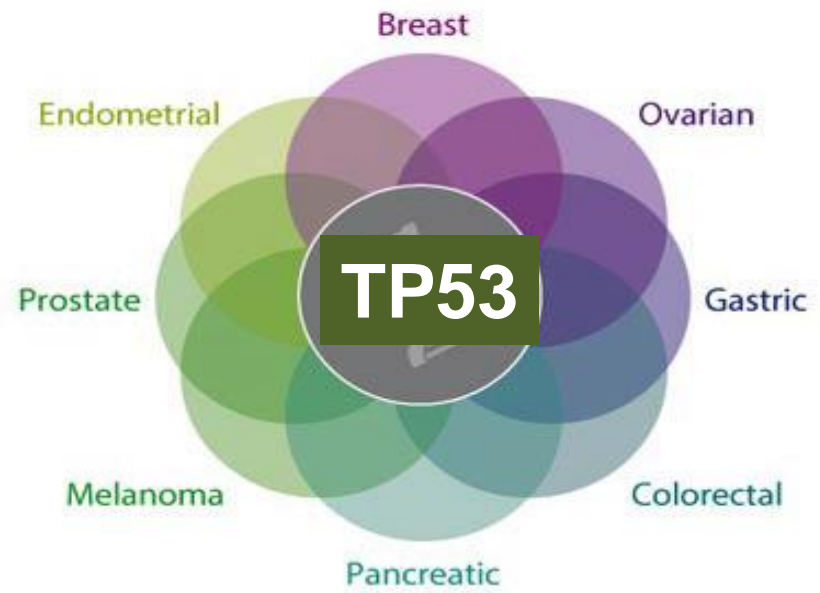


■ Relevante Pharma-Gene

Genetische Überlappungen (z.B in der Onkologie)



**Ein Tumor –
Viele Gene**



**Ein Gen –
Viele Tumore**

Ethnie und Genotypen in der Bevölkerung



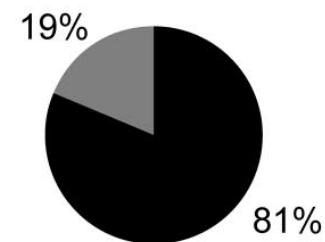
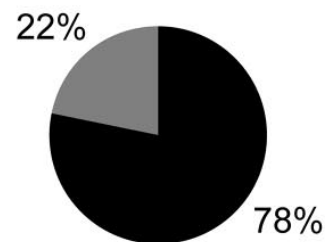
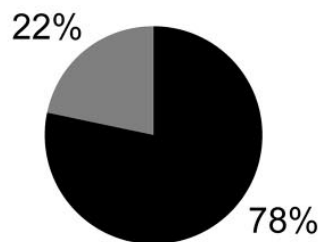
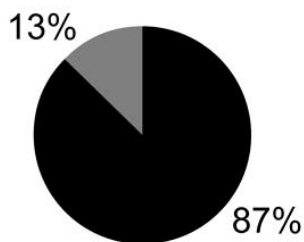
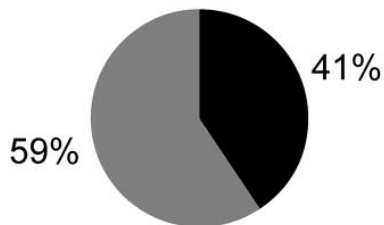
African-American

Asian

Caucasian

Hispanic

Ashkenazi Jewish



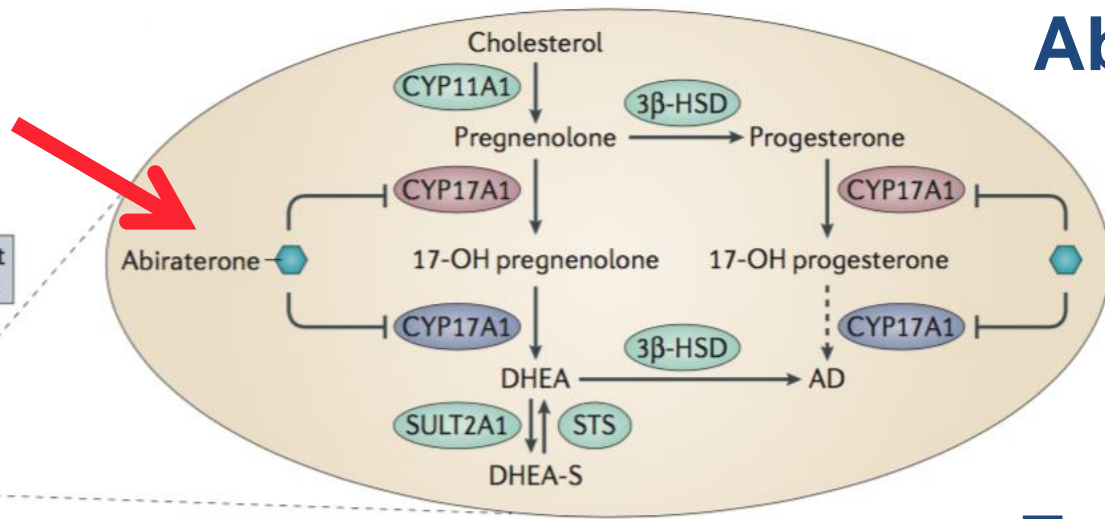
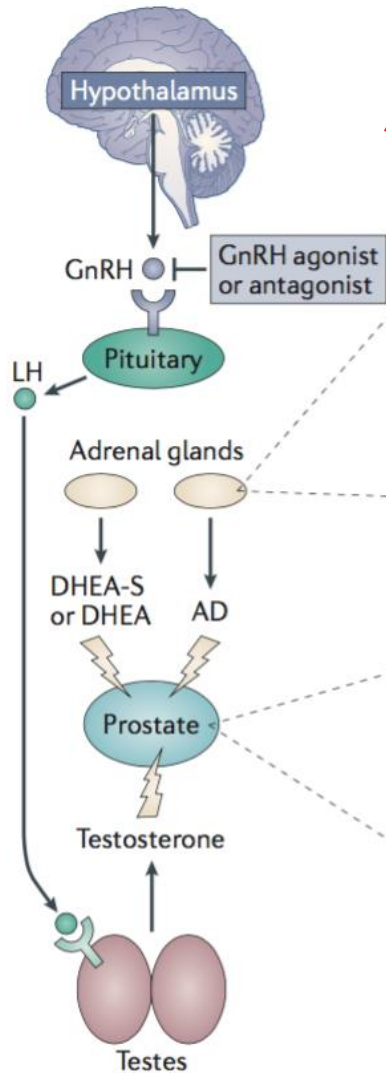
■ Wild-Typ CYP2C9/VKORC1
■ Variante CYP2C9/VKORC1

Zwischenfrage

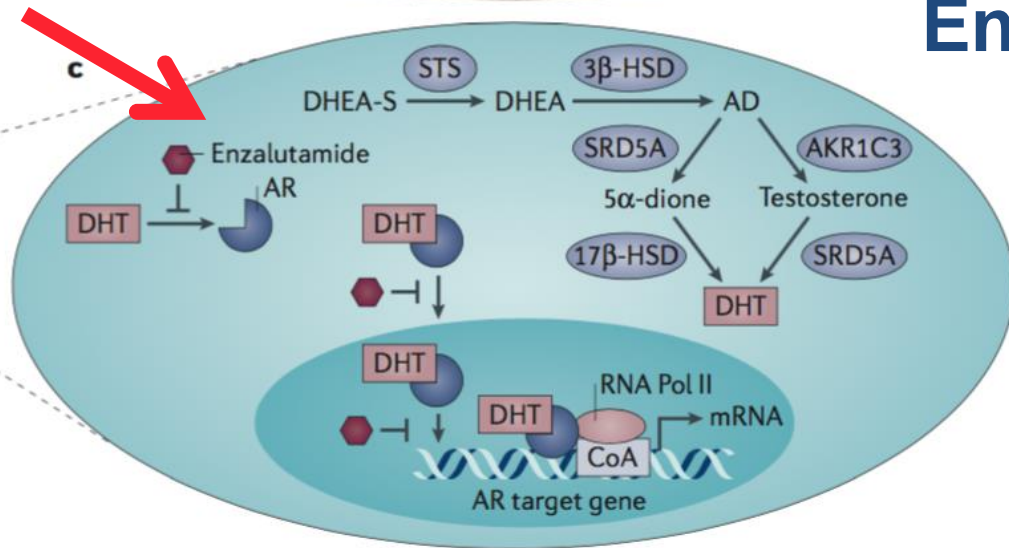


**IST DIE PERSONALISIERTE
MEDIZIN WIRTSCHAFTLICH?**

Signalwege im Androgen Rezeptor

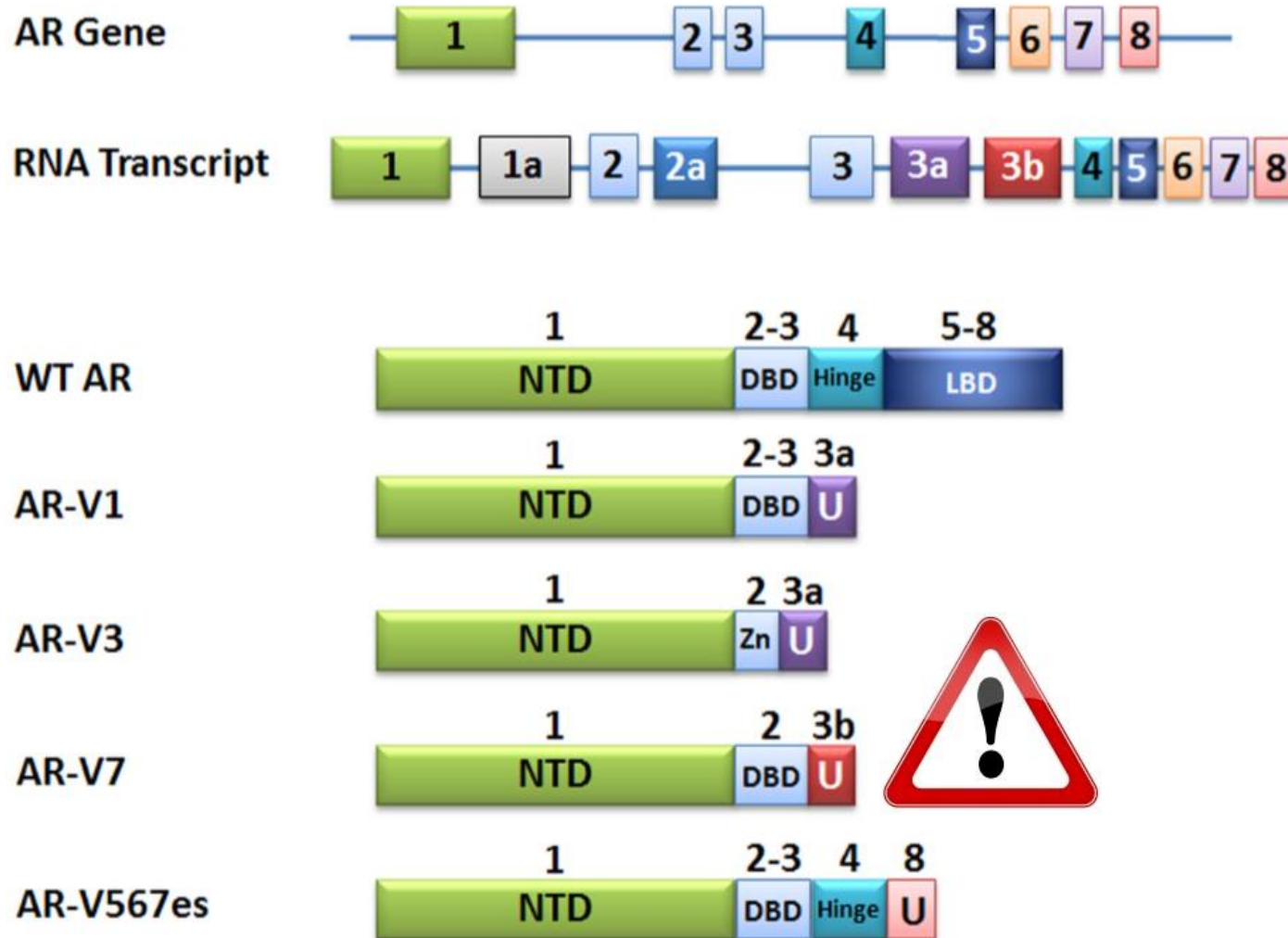


Abirateron



Enzalutamid

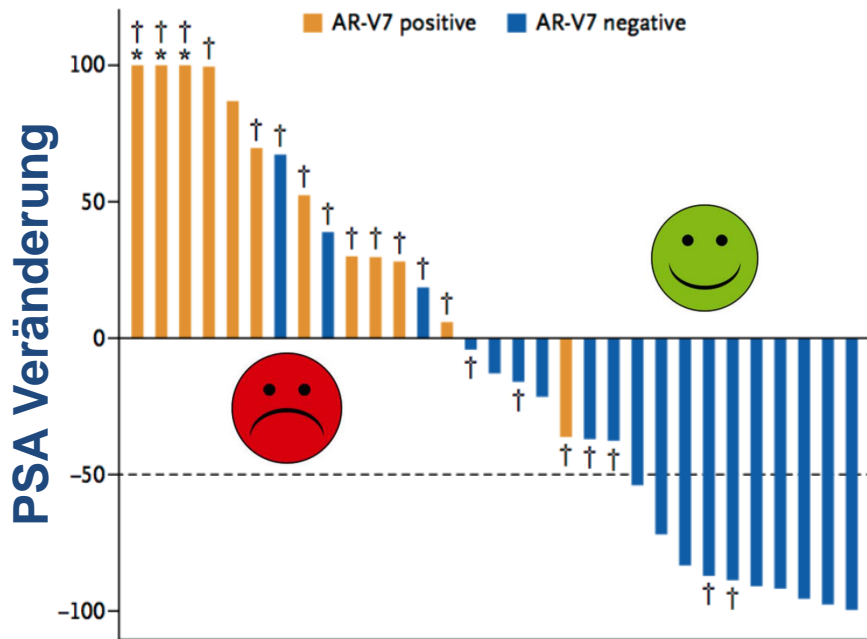
Splice Varianten des Androgenrezeptors



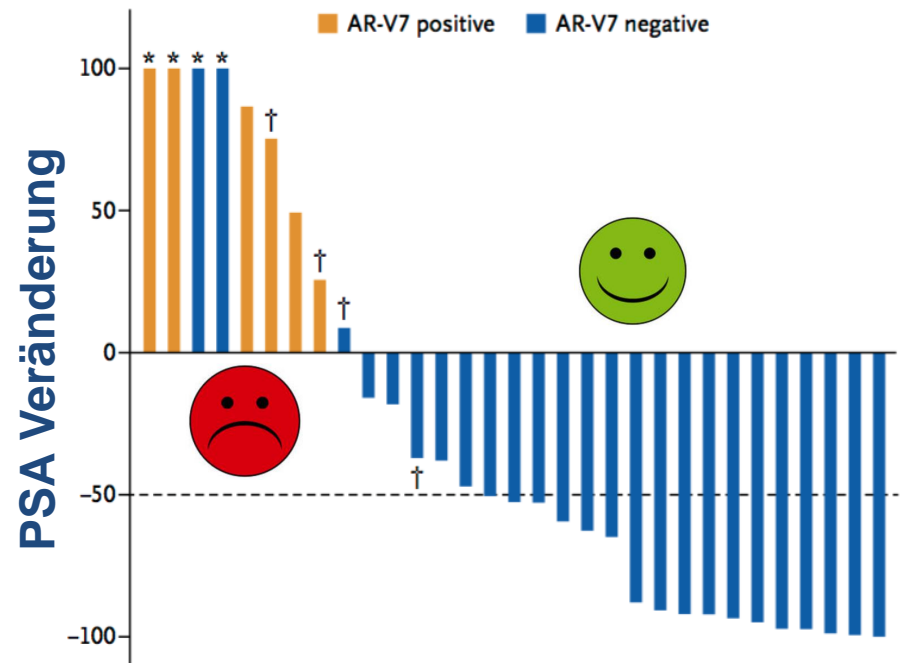
U = untranslated (keine Proteinsynthese)

PSA - Response und AR-V7 Status

Enzalutamid



Abirateron



Therapie des metastasierenden Prostatakarzinoms

Enzalutamid (XTANDI®)

112 Stk 40 mg

CHF 4011.40



Abirateron (ZYTIGA®)

112 Stk 250 mg

CHF 4305.00

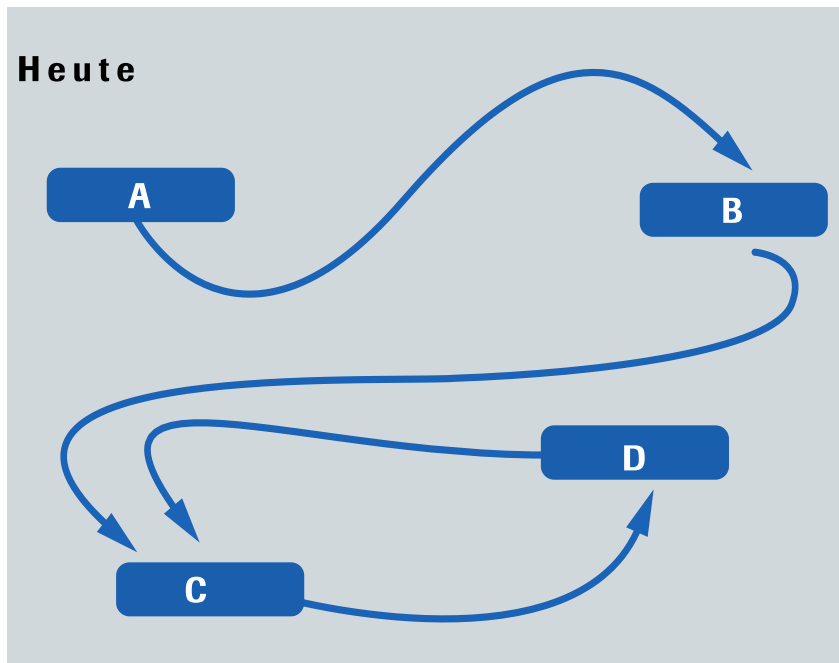


Herausforderungen und Chancen

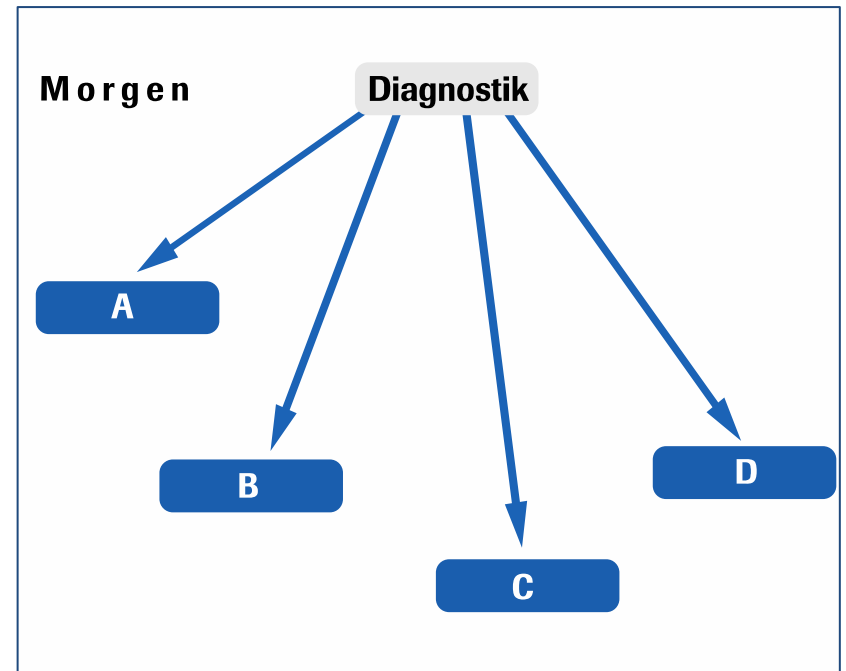


Therapieprozesse im Wandel

Alt



Neu



Technologiekonvergenz

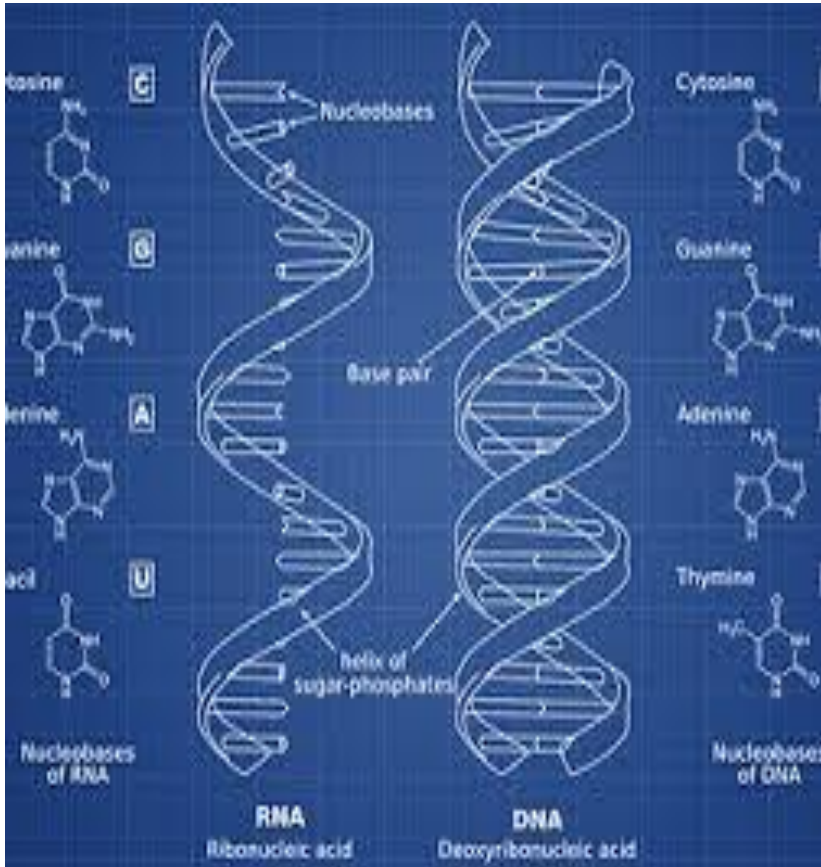
Medizin



Biologie

Informatik

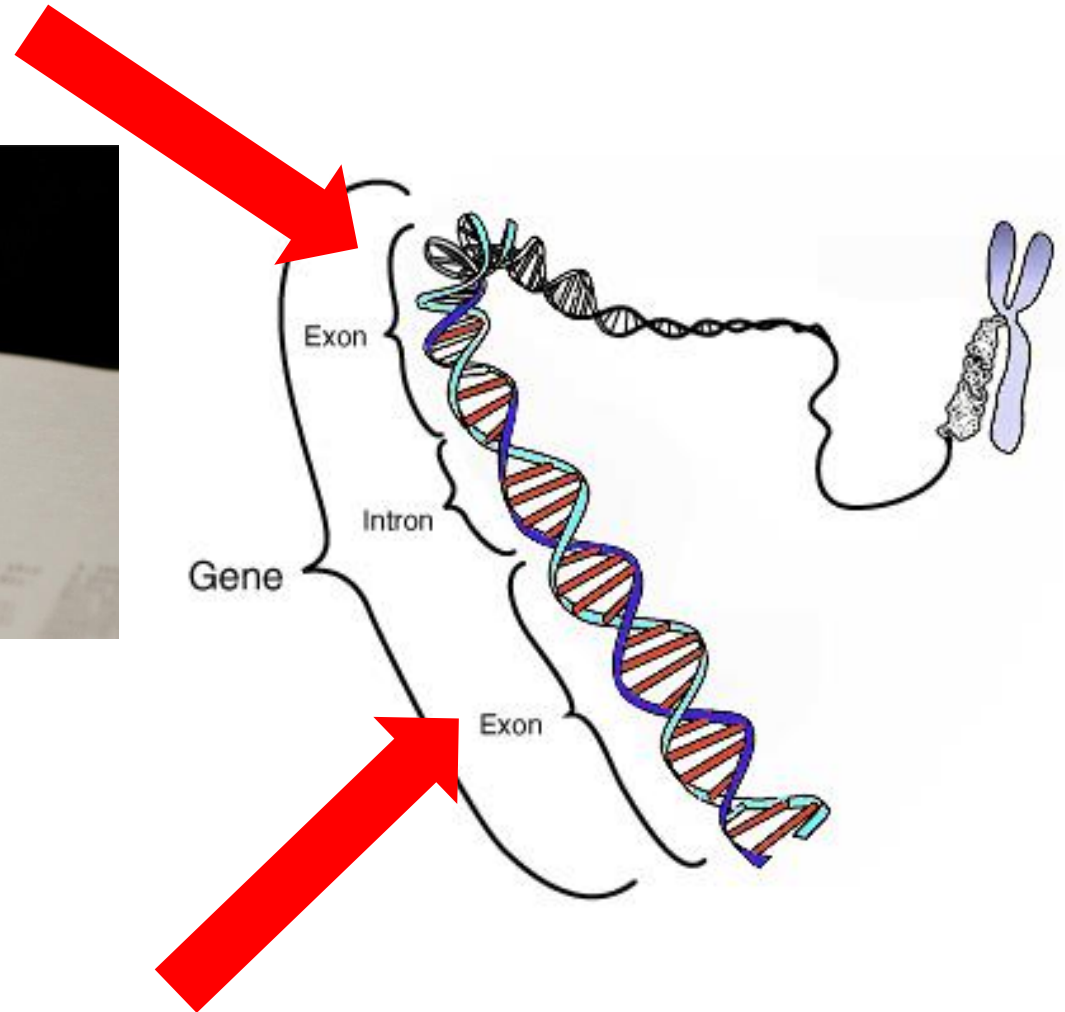
Sind Gene Ihr Schicksal?



Nicht jeder Bauplan wird (korrekt) umgesetzt!

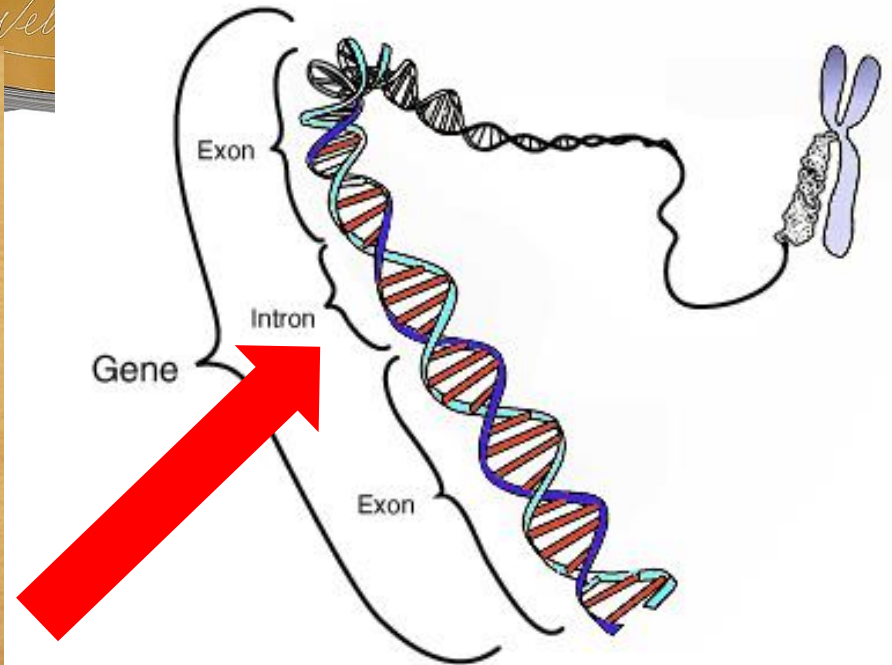
Gestern

Exone wichtig, Introne unwichtig



Heute

Exone *und* Introne wichtig



Umwelteinfluss auf die Gene (Epigenetik)

Genom

Exposom



Künftige Entwicklung



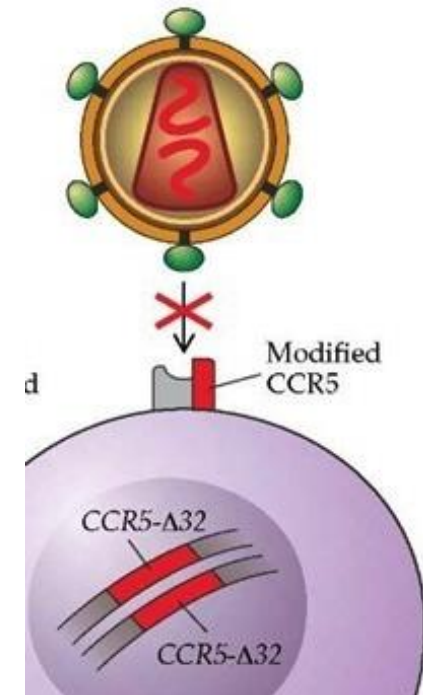
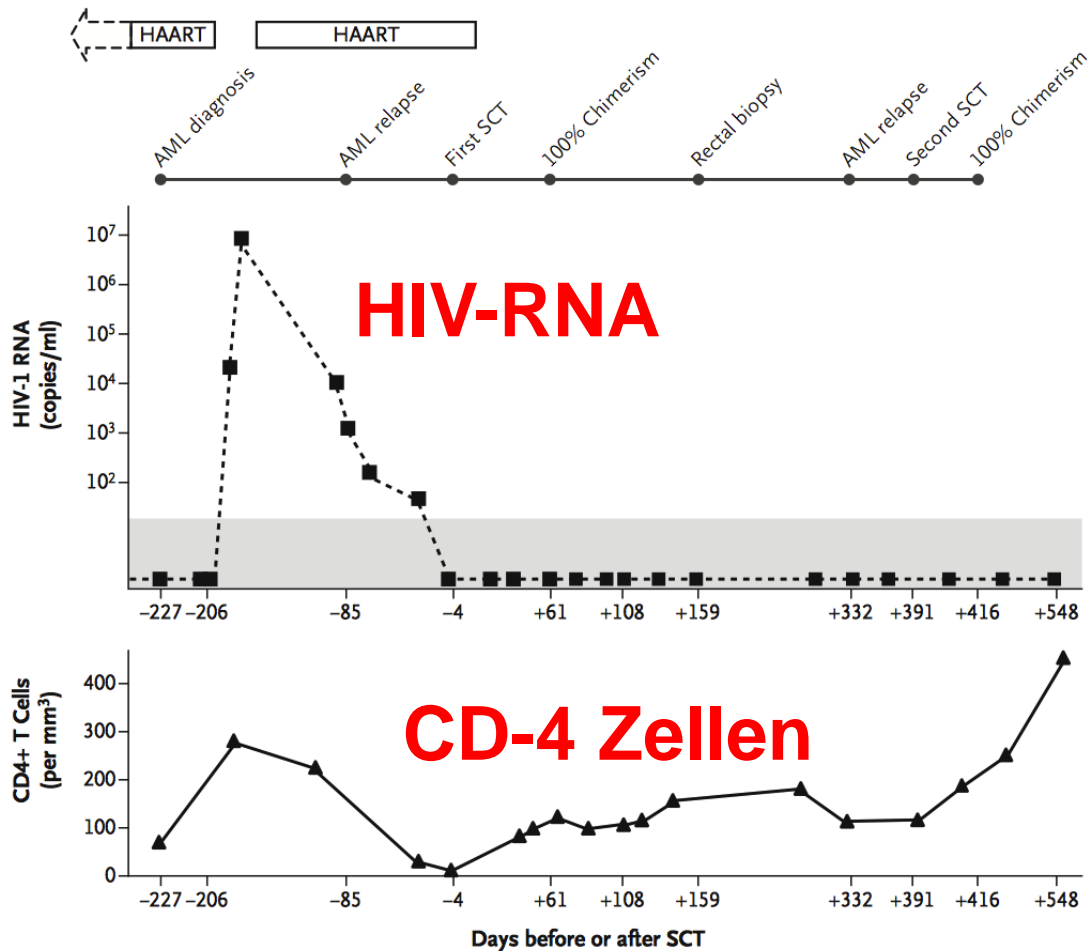
Unsere riesige Chance



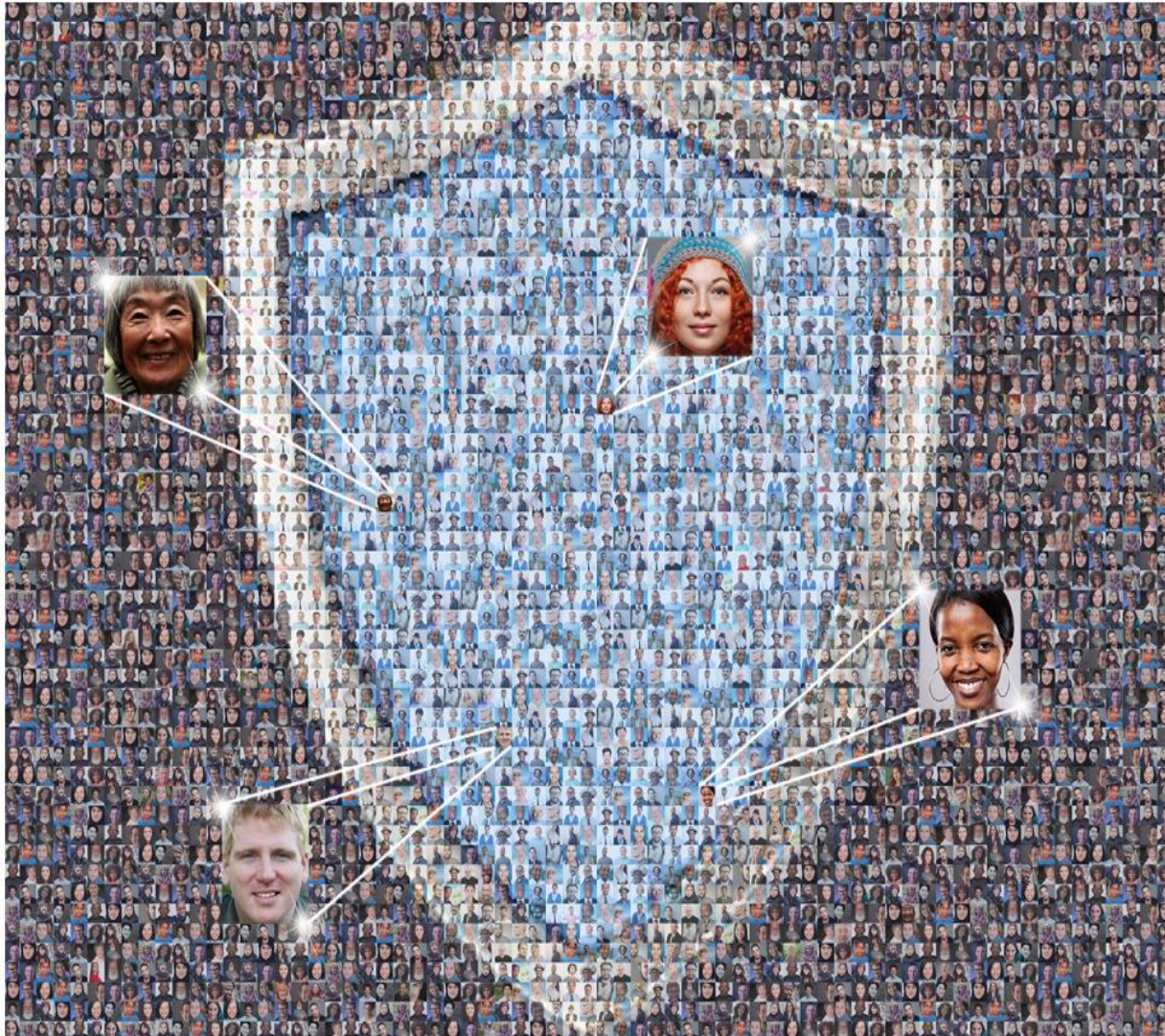
„Elite controllers“
„Super heroes“
„Exceptional responders“



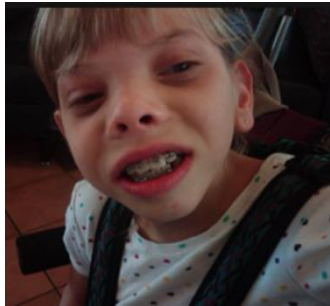
„Berliner Patient“ Timothy Brown



Warum erkranken Personen nicht, obschon sie das Risiko-Gen tragen?



Kandidaten des Resilienz Projektes



Smith Lemli Opitz Syndrom



Epidermolysis bullosa simplex



Pfeiffer Syndrom



1 year



6 years



10 years



19 years

Familiäre Dysautonomie

Genomische Forschung an Spezialpopulationen (*founder populations*)



Medial getriebene Nachfrage nach Genanalysen

Forscher warnen 12. Dezember 2012 21:39; Akt: 13.12.2012 12:51

Schweizer testen ihre Gene zuhauf im Ausland

von L. Hanselmann - Eine Viertelmillion Schweizer liess schon ihre Gene testen. Doch viele der Tests, die ausländische Firmen im Internet anbieten, sind unseriös. Nun schlagen Schweizer Mediziner Alarm.



Marina Frei

Wie schafft man es, mit dem Rachen aufzubreiten? Indem der Arzt

Mensch & Medizin



Traumata im Kindesalter können das Erbgut nachhaltig verändern und Depressionen oder Angsterkrankungen begünstigen.

Hoffnung für Depressive

Neue Medikamente gegen Depressionen sind schwer zu finden. Die Genanalyse könnte helfen, wirksamere Behandlungen zu entwickeln. **Von Annegret Czernotta**

damit, dass Personen, die Nikotin schneller abbauen, meist mehr Zigaretten rauchen als Langsam-Abbauer. Zudem sei der Behinderungseffekt bei Eisenmangel stärker, weil das Nikotin im Hirn immer wieder rasch «anflutet».

Würde man die Raucherstopp-Therapie individualisieren, könnte dies Kosten und Zeit sparen, vermuten die Forscher. Beim Raucherstopp ein Medikament individuell



Unabwärtig ohne Zigarette im Mund: Keith Richards, Gitarrist der Rolling Stones

Eine Frage der Gene

Ein einfacher Labortest soll helfen, die richtige Raucherstopp-Therapie zu finden

zu verstehen, je nach Testergebnis vorab – das wäre ein Novum. «Man sollte diese Methode im Auge behalten, inwiefern wird das Ergebnis damit verbessert. Entsprechende Tests könnte man auch bei anderen Medikamenten vorher anwenden», sagt Alexander Jetter. Oberarzt an der Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsspital Zürich (USZ).

Dennoch ist nur Nikotin nicht von Mensch zu Mensch unterschiedlich abgebaut. Ähnlich verhält es sich zum Beispiel mit Codein, das gegen Husten und

Schmerzen hilft. Es wird im Körper zum stark schmerzlindernden Morphin umgewandelt. Menschen, die Codein aufgrund ihrer Gene nur sehr langsam abbauen, spüren kaum eine Wirkung. Personen hingegen, die es ultraschnell in Morphin verwandeln, können daran sterben. Denn bei hoch dosiertem Morphin setzt die Atmung aus. Ein Test vorab könnte warnen.

Bis jetzt würden entsprechende Untersuchungen meist erst nach begonnenen Therapie eingesetzt, sagt Jetter, um eine fehlende Wirkung oder unerwartet starke Nebenwirkungen zu erklären. In der

reguliert das mit Genen oder dem Bestimmen von Medikamentenspiegeln. «Am gefährlichsten sind genetische Untersuchungen in der Krebsheilkunde», sagt Jetter. Bestimmte Krebsmedikamente wirken nur, wenn die Tumorzellen entsprechende Gene besitzen, deshalb werden Tumore heute meist genetisch analysiert.

Weniger bekannt ist, dass auch die Gene, mit denen die Leber Krebsmedikamente abbaut, deren Wirkung beeinflussen können. Tumoren etwa, das bei bestimmten Formen von Brustkrebs hilft, wird vom Enzym CYP2D6 in ein wirksames Abbauprodukt verwandelt. Geschlecht dies sehr effektiv, sind das Rückfallrisiko.

Bei Frauen, bei denen CYP2D6 langsam arbeitet, «würde man eher eine andere Therapie wählen», sagt Jetter. Allerdings wissen die Betroffenen dies meist nicht – der entsprechende Genentest ist keine Routine und wird von den Versicherten auch nicht bezahlt.

Nicht immer schafft ein Genentest vollständige Klarheit.

Medizinisch sinnvoll könnte die Visualisierung etwa bei Cholesterinsenkern sein. Denn bis zu 10 Prozent derer, die sogenannte Statine nehmen, bekommen Muskelschmerzen, weil die Moleküle die Muskeln schädigen können. Gefährdet sind vor allem Personen, bei denen – genetisch bedingt – ein bestimmter Enzymsatz im Blut niedrig ist. Er sorgt dafür, dass das Statin in die Leberzellen transportiert wird. «Arbeite» er nur schwach, ist der Spiegel des Cholesterinsenkers im Blut höher, und es gelangt mehr zu den Muskeln. Dann kann das Risiko für eine Muskelschädigung 20-fach steigen.

Die US-Arzneimittelbehörde FDA empfiehlt bei betroffenen Personen daher eine Dosisreduktion des Statins. Aber: «Dieses Gen ist leider nicht der einzige Risikofaktor, sodass der Genentest allein keine vollständige Sicherheit gibt», sagt Jetter.

Ohne lässt sich eben nicht alles auf eine einzige Genvariante zurückführen. Beim CYP2D6 zum Beispiel, das den Abbau Dutzender von Medikamenten bestimmt, seien über 50 Varianten beschrieben, sagt Jessica Mewny, Dozentin an der Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am USZ. «Zudem beeinflussen auch nicht-genetische Faktoren den Arzneimittel-Stoffwechsel.» Dazu zählen etwa die Ernährung, das Geschlecht, körpereigene Substanzen wie Hormone oder Gallensäuren oder auch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Solche Faktoren bleiben bei Genentests kannte. Im Vergleich dazu ist der Labortest für die Raucherbestechung – und laut Jetter «besser, weil er sowohl die genetischen als auch die nicht-genetischen Faktoren erfasst». Er jedenfalls würde eine solche Untersuchung in diesem Fall bevorzugen.



Versprechen der personalisierten Medizin

Ergebnis der
Therapie verbessern

Dauer der
Behandlung
verkürzen

Unnötige Therapien
vermeiden

Kosten der
Behandlung
verringern

Auftreten von
unerwünschten
Nebenwirkungen
vermindern

Erforschung von
Genen verbessern



Fokus

Pharmako-
genetik



Ernährung



Prävention



Carrier

Genomics @ Hirslanden

- = Nächste grosse **Inflektion** in klinischer Praxis
- = Schlüssel Erfolgs Faktor für **Positionierung**
- = **Relevant** für ambulante und stationäre Medizin
- = Nachfragepotential **Check-Up**
- = **Bindung** der Kunden an Klinik/Gruppe
- = Verbesserung von **Qualität** und **Patientensicherheit**
- = Angebotserweiterung im Bereich **klinische Forschung**

Abrechnung?

Bioinformatik?

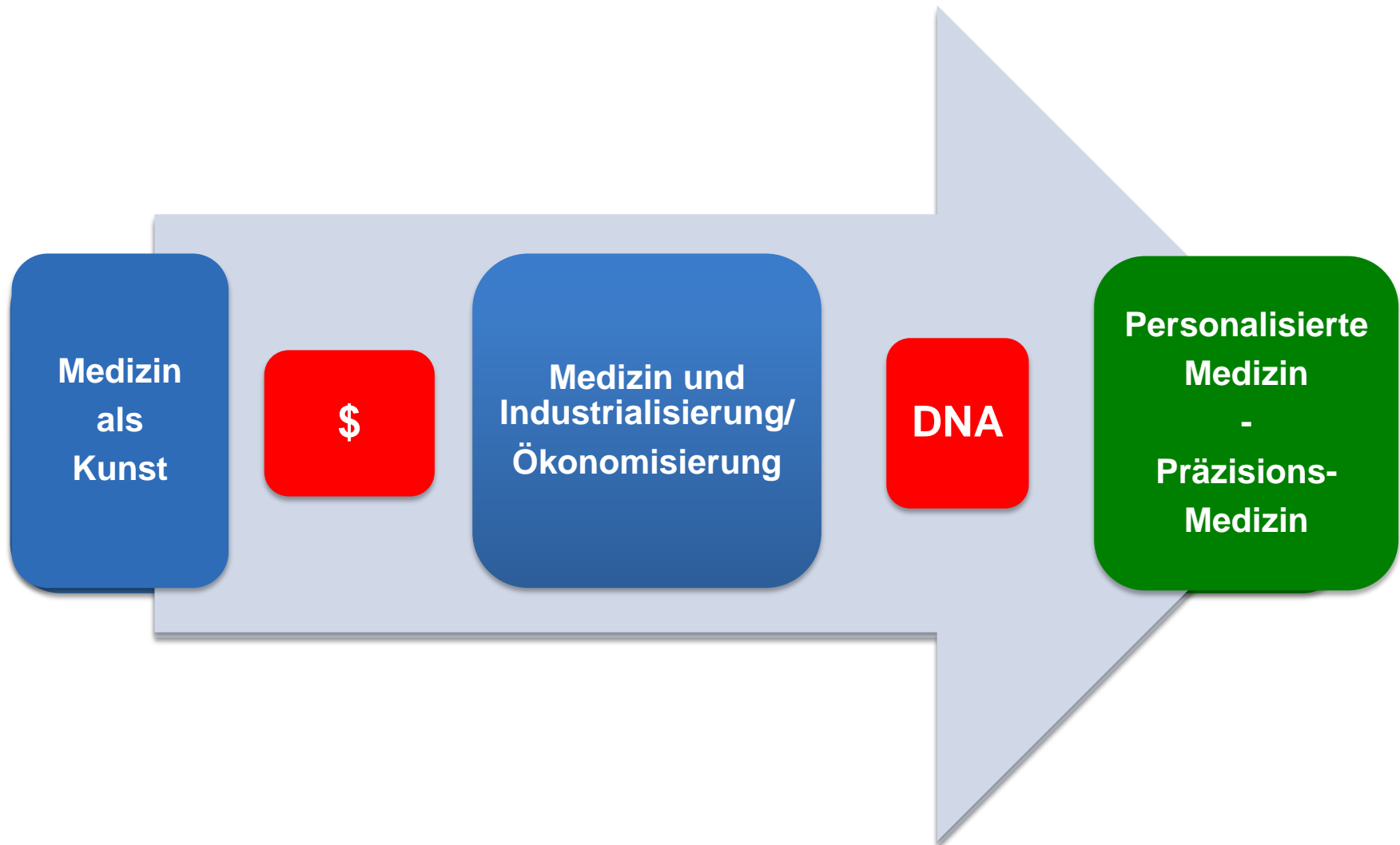
Kommunikation?

Klinische Applikationen?

Branding?

Einbindung IT/QM/MedSys?

Durch personalisierte Medizin wieder die Medizin als Kunst etablieren



Massanfertigung statt Massenware!



Danke für Ihre Aufmerksamkeit



Kontakte

Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

**Institut für Pharmazeutische Medizin
Universität Basel
Klingelbergstrasse 61
CH-4056 Basel
T +41 61 267 19 50
E thomas.szucs@unibas.ch**

**Praxis für Personalisierte Medizin
Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
T +41 44 387 39 90/92
E thomas.szucs@hirslanden.ch**

