

UNIVERZA V LJUBLJANI
EKONOMSKA FAKULTETA

MAGISTRSKO DELO

**IDENTIFIKACIJA VPLIVOV PERSONALIZIRANE MEDICINE NA
URESNIČEVANJE TEMELJNIH PRINCIPOV ZDRAVSTVENEGA
VARSTVA**

Ljubljana, september 2016

ANDREJ ČERNOŠA

IZJAVA O AVTORSTVU

Podpisani Andrej Černoša, študent Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, avtor predloženega dela z naslovom Identifikacija vplivov personalizirane medicine na uresničevanje temeljnih principov zdravstvenega varstva, pripravljenega v sodelovanju s svetovalcem prof. dr. Maksom Tajnikarjem,

IZJAVLJAM

1. da sem predloženo delo pripravil samostojno;
2. da je tiskana oblika predloženega dela istovetna njegovi elektronski obliki;
3. da je besedilo predloženega dela jezikovno korektno in tehnično pripravljeno v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, kar pomeni, da sem poskrbel, da so dela in mnenja drugih avtorjev oziroma avtoric, ki jih uporabljam oziroma navajam v besedilu, citirana oziroma povzeta v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani;
4. da se zavedam, da je plagiatorstvo – predstavljanje tujih del (v pisni ali grafični obliki) kot mojih lastnih – kaznivo po Kazenskem zakoniku Republike Slovenije;
5. da se zavedam posledic, ki bi jih na osnovi predloženega dela dokazano plagiatorstvo lahko predstavljalo za moj status na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani v skladu z relevantnim pravilnikom;
6. da sem pridobil vsa potrebna dovoljenja za uporabo podatkov in avtorskih del v predloženem delu in jih v njem jasno označil;
7. da sem pri pripravi predloženega dela ravnal v skladu z etičnimi načeli in, kjer je to potrebno, za raziskavo pridobil soglasje etične komisije;
8. da soglašam, da se elektronska oblika predloženega dela uporabi za preverjanje podobnosti vsebine z drugimi deli s programsko opremo za preverjanje podobnosti vsebine, ki je povezana s študijskim informacijskim sistemom članice;
9. da na Univerzo v Ljubljani neodplačno, neizključno, prostorsko in časovno neomejeno prenašam pravico shranitve predloženega dela v elektronski obliki, pravico reproduciranja ter pravico dajanja predloženega dela na voljo javnosti na svetovnem spletu preko Repozitorija Univerze v Ljubljani;
10. da hkrati z objavo predloženega dela dovoljujem objavo svojih osebnih podatkov, ki so navedeni v njem in v tej izjavi.

V Ljubljani, dne 30. 9. 2016

Podpis študenta:

KAZALO

UVOD	1
1 OPREDELITEV POJMA PERSONALIZIRANA MEDICINA.....	3
1.1 Molekularno-biološke osnove personalizirane medicine	4
1.1.1 Mejniki v zgodovini, ki so privedli do personalizirane medicine	4
1.1.2 Osnove genomike.....	6
1.1.3 Sistemska biologija in »omike«	9
1.1.4 Genska raznolikost	10
1.1.5 Vloga določanja zaporedja DNA (sekvenciranja) v razvoju personalizirane medicine	12
1.2 Projekti in raziskave na področju personalizirane medicine.....	13
1.2.1 Personalizirana medicina v ZDA	13
1.2.2 Personalizirana medicina v Evropi	16
1.2.3 Personalizirana medicina v Sloveniji	22
1.3 Diagnostika na področju personalizirane medicine	24
1.3.1 Biološki označevalci	24
1.3.2 Molekularne diagnostične tehnologije	26
1.4 Zdravljenje, ki temelji na personalizirani medicini	28
1.4.1 Farmakogenetika in farmakogenomika	28
1.4.2 Biološke terapije in tarčno zdravljenje.....	34
1.4.3 Negenetski faktorji pri razvoju in uporabi personalizirane medicine	42
1.5 Ekonomska perspektiva personalizirane medicine	45
1.5.1 Personalizirana medicina in zdravila sirote	48
1.5.2 Personalizirana medicina in vrednotenje zdravstvenih tehnologij.....	50
1.6 Vpliv personalizirane medicine na javno zdravje	51
2 TEMELJNA NAČELA ZDRAVSTVENEGA VARSTVA	52
2.1 Solidarnost.....	53
2.2 Dostopnost.....	57
2.3 Kakovost	58
2.4 Učinkovitost	59
3 PERSONALIZIRANA MEDICINA IN URESNIČEVANJE TEMELJNIH NAČEL ZDRAVSTVENEGA VARSTVA.....	61
3.1 Solidarnost in personalizirana medicina.....	63
3.1.1 Pozitivni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti	63
3.1.2 Negativni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti	64
3.2 Dostopnost in personalizirana medicina.....	69

3.2.1	Negativni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela dostopnosti	70
3.2.2	Pozitivni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela dostopnosti	74
3.3	Kakovost in personalizirana medicina	74
3.4	Učinkovitost in personalizirana medicina	81
3.4.1	Negativni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela tehnične učinkovitosti	81
3.4.2	Pozitivni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela stroškovne učinkovitosti	82
SKLEP		84
LITERATURA IN VIRI		88
PRILOGE		

KAZALO TABEL

Tabela 1: Temeljna odkritja, ki so vodila do razvoja področja personalizirane medicine	4
---	---

KAZALO SLIK

Slika 1: Grafični prikaz molekul, ki gradijo DNA	7
Slika 2: Shematski prikaz genoma, kromosoma, DNA, gena, baznih parov, SNP in dušikovih organskih baz.....	8
Slika 3: Shematski prikaz zaporedja 12 nukleotidov	8

UVOD

V medicini se uveljavlja izraz personalizirana medicina, ki označuje uporabo genomskih, negenomskih in molekularnih podatkov za posamezniku prilagojeno uporabo zdravilnih učinkovin, olajšano raziskovanje in klinično testiranje novih izdelkov ter pomoč pri določevanju posameznikove predispozicije za določeno bolezen. Velik korak k osebni medicini bi predstavljala cenovno ugodna možnost določitve nukleotidnega zaporedja posameznikovega genoma. Določanje zaporedja nukleotidov človeške DNA je bil velik projekt. Projekt Človeški genom se je začel leta 1990, leta 2010 so avtorji objavili podatke o 90 % razkritju genoma, leta 2003 je bil razkrit celoten genom. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka na področju tehnik določanja nukleotidnega zaporedja (sekvenciranja). V letu 2016 zasebni ponudniki v svetu ponujajo storitve sekvenciranja človeške DNA. Cene se gibajo okrog 1.000 \$, postopek traja od dveh do šestih tednov. Zaradi dostopnejše tehnologije v svetu in tudi v Sloveniji potekajo številne raziskave, povezane s personalizirano medicino. Personalizirana medicina pomeni ogromen premik na področju zdravja. Personalizirana medicina verjetno ne bo ukinjala tradicionalne medicine, naj bi jo nadgrajevala in spreminjala. Eden od temeljnih družbenih ciljev Republike Slovenije je ohranjanje, krepitev in povrnitev zdravja prebivalcev. Vsakdo si želi najboljšo možno zdravstveno oskrbo ob vsakem trenutku življenja. Naloga države je, da jo zagotovi kar največjemu številu svojih državljanov, skladno z njihovimi realnimi potrebami na eni strani in možnostmi države na drugi strani. Temeljna načela javnih zdravstvenih sistemov so solidarnost, dostopnost, kakovost in učinkovitost. Solidarnost je tisto načelo, ki daje zdravstvenim sistemom značaj javnega zdravstvenega sistema. Ključni vidik solidarnosti se oblikuje na področju financiranja zdravstvene dejavnosti. Zaveza SZO in njenih držav članic je zagotavljati univerzalno dostopnost do zdravstvenih storitev, vključno z dostopom do visokokakovostne in cenovno dosegljive oskrbe ter zdravil. Kakovost in učinkovitost sta načeli, ki se kažeta predvsem na nivoju izvajanja javnega zdravstva. Personalizirana medicina bo zaradi velikih sprememb na področju zdravstvenega varstva vplivala na uresničevanje temeljnih načel zdravstvenega varstva. Personalizirana medicina bo močno vplivala na diagnostiko, zdravljenje, razvoj zdravil in vrednotenje zdravstvenih tehnologij.

Namen in cilji magistrskega dela. V magistrskem delu bom identificiral vpliv personalizirane medicine na uresničevanje temeljnih načel zdravstvenega varstva. Pojem personalizirana medicina se v Sloveniji šele začne uporabljati, podobno velja tudi za sopomenki osebna medicina in individualizirana medicina. V uvodu bom pojem personalizirana medicina opredelil s pomočjo skromne domače, predvsem pa tuje literature. V uvodu bom predstavil osnovna odkritja, ki so pripeljala do uporabe personalizirane medicine na področju diagnostike, zdravljenja in v prihodnosti tudi na področju preventive ter javnega zdravja. Tehnološki napredek na področju zdravstva je bliskovit in bo v prihodnje ponujal vedno več možnosti izbire. Temeljna načela zdravstvenega varstva v Sloveniji in tudi Evropi so solidarnost, dostopnost, kakovost ter učinkovitost. V magistrskem

delu bom s pomočjo literature identificiral, kako avtorji ocenjujejo vpliv personalizirane medicine na uresničevanje temeljnih načel zdravstvenega varstva. Vpliv personalizirane medicine bom razdelil na pozitivne in negativne učinke na uresničevanje temeljnih načel zdravstvenega varstva. Pozitivne in negativne učinke personalizirane medicine bom identificiral glede na vpliv na uresničevanje komponent temeljnega načela. Pri solidarnosti bom opredelil vpliv personalizirane medicine na: zdravstveno stanje, dohodek, starost, spol, kraj bivanja in zaposlitveni status posameznika. Pri dostopnosti bom opredelil vpliv personalizirane medicine na finančno, geografsko in časovno dostopnost. Pri kakovosti bom opredelil vpliv diagnostike, farmakogenomike, bioloških zdravil, pojava redkih bolezni in vrednotenja zdravstvene tehnologije na uresničevanje načela kakovosti. Vpliv personalizirane medicine na učinkovitost bom opredelil glede na vpliv na tehnično in stroškovno učinkovitost. Ugotovitve magistrskega dela bodo lahko inovativnim podjetjem, zavarovalnicam, izvajalcem zdravstvene dejavnosti, odločevalcem zdravstvenih politik v pomoč pri odločanju o uvajanju novih produktov s področja personalizirane medicine na slovenski trg. V primeru hitrega uvajanja novih konceptov na slovenski trg imajo bolniki prej na voljo tudi učinkovitejše, varnejše, njim prilagojene možnosti zdravljenja.

Temeljno raziskovalno vprašanje, na katerega bom poskušal odgovoriti. Kako pojav personalizirane medicine vpliva na uresničevanje temeljnih načel zdravstvenega varstva?

Oprelitev metod raziskovanja. Bregar, Ograjenšek in Bavdaž (2005) navajajo, da lahko tako kvantitativne kot kvalitativne podatke pridobivamo, bodisi z neposrednim opazovanjem (primarni podatki) ali pa s pridobivanjem podatkov, ki so bili prvotno zbrani že prej, zaradi določenega namena, ki praviloma ni v kakšni neposredni povezavi z namenom konkretnega raziskovanja (sekundarni podatki). Glavni vir sekundarnih podatkov so danes podatkovne baze, arhivi in podatkovna skladišča. Sekundarni podatki so koristni v fazi načrtovanja raziskave; temeljite vsebinske razjasnitve in utemeljitve raziskovalnega vprašanja si ni mogoče zamisliti brez temeljitega pregleda strokovne literature, ki zajema pregled člankov, učbenikov, priročnikov, različnih zapiskov, internih gradiv in podobno. Glavna in bistvena prednost sekundarnih podatkov se kaže v relativno velikih prihrankih (časa, človeških virov, financ). Uporaba sekundarnih podatkov tudi ne povzroča dodatnega obremenjevanja poročevalskih enot. Sekundarni podatki so pogosto edina alternativa za izvedbo longitudinalnih študij. Najpogostejše težave, s katerimi se soočajo raziskovalci pri uporabi sekundarnih podatkov, izvirajo v osnovi iz dejstva, da raziskovalec ne more neposredno vplivati na skladnost razpoložljivih podatkov s potrebami njegove raziskave in ima tudi precej omejene možnosti nadzora nad kakovostjo podatkov. Po predstavitvi problematike in kritičnem ovrednotenju navedenih področij, želim proučiti, primerjati in združiti pridobljena spoznanja. Na podlagi ugotovitev, pridobljenih v okviru teoretičnega in analitičnega dela vsebine, bo magistrsko delo z metodo primerjave različnih spoznanj in z metodo sinteze pripeljalo do sklepov, ki bodo odgovorili na temeljno vprašanje.

Struktura poglavij magistrskega dela. Magistrsko delo je sestavljeno iz treh glavnih poglavij, tematika je dodatno razdeljena v podpoglavja. V uvodnem poglavju predstavim predmet obravnave, namene in cilje dela, temeljno raziskovano vprašanje, metode dela in raziskovalni pristop ter opišem strukturo posameznih poglavij. V prvem poglavju predstavim personalizirano medicino. Na kratko podam pomembna odkritja, ki so pripeljala do razvoja personalizirane medicine, predstavim osnovne pojme genomike in strukturne spremembe genoma, ki so lahko vzrok za pojav bolezni. V nadaljevanju nekoliko obširneje predstavim pomen diagnostike in zdravljenje na področju personalizirane medicine. Podpoglavje se konča z ekonomsko perspektivo personalizirane medicine in vplivom personalizirane medicine na javno zdravje. V drugem poglavju predstavim temeljna načela javnega zdravstvenega sistema. V podpoglavjih predstavim načela solidarnosti, dostopnosti, kakovosti in učinkovitosti. Tretje poglavje predstavlja analizo magistrskega dela, v njem podrobno predstavim vpliv personalizirane medicine na solidarnost, dostopnost, kakovost in učinkovitost v zdravstvenem varstvu. Za posamezno načelo opredelim pozitivne in negativne vplive personalizirane medicine ne uresničevanje načela. Delo zaključim s sklepom, v katerem opišem relevantne ugotovitve, ki so rezultat poglobljenega študija personalizirane medicine in sistema zdravstvenega varstva.

1 OPREDELITEV POJMA PERSONALIZIRANA MEDICINA

Štrukelj in Berlec (2010) ugotavljata, da se v medicini uveljavlja izraz osebna oziroma personalizirana medicina. Ta označuje uporabo posameznikovih genomskih in molekularnih podatkov za posamezniku prilagojeno uporabo zdravilnih učinkovin, olajšano raziskovanje in klinično testiranje novih izdelkov ter pomoč pri določanju posameznikove dovzetnosti za določeno bolezen. Velik korak k napredku personalizirane medicine bi predstavljala cenovno ugodnejša možnost določitve nukleotidnega zaporedja posameznikovega genoma.

Jain (2015, str. 11) opredeljuje personalizirano medicino kot izbor zdravljenja, ki je najprimernejši za posameznika. Vključuje povezovanje in prenos novih tehnologij v klinično obravnavo bolnikov. Personalizirana medicina je mnogo širši pojem od genomske medicine, saj obsega tudi številne negenomske faktorje.

Na spletni strani Koalicije za personalizirano medicino (angl. *The Personalized Medicine Coalition*, v nadaljevanju PMC) je personalizirana medicina opredeljena kot razvijajoče se področje, pri katerem zdravniki uporabljajo diagnostične teste za določanje, katera oblika zdravljenja bo najugodnejša za posameznega bolnika. Z združevanjem podatkov testiranj in posameznikove zdravstvene anamneze, okoliščin ter vrednosti lahko ponudniki zdravstvenih storitev razvijejo tarčne oblike zdravljenja in načrtujejo preventivo. PMC združuje inovatorje, znanstvenike, bolnike, izvajalce in plačnike v zdravstvenem varstvu. Spodbuja k razumevanju in sprejemanju konceptov personalizirane medicine ter njenih storitev in

izdelkov v korist bolnikom in zdravstvenemu sistemu (Personalized Medicine Coalition. Mission, 2016).

Jakka in Rossbach (2013) navajata, da personalizirana medicina ne obeta samo izboljšanja življenja bolnikov in povišanja kakovosti klinične prakse ter tarčne nege, ampak tudi nižje stroške zdravstvenega varstva preko zgodnjega odkrivanja bolezni, preventive bolezni, natančne ocene tveganja za določeno obolenje in večje učinkovitosti pri oskrbi bolnikov. Personalizirana medicina uporablja najnovejše genomske tehnologije, številne medicinske podatke, banke tkiv in krvi ter klinično znanje, ki bo klinikam in plačnikom zdravstvenih storitev omogočilo prilagoditev zdravljenja posamezniku. Tako se znižajo stroški, povezani z neučinkovitim zdravljenjem. V personalizirani medicini so ključna zdravila, ki učinkujejo preko tarč, in rezultati zdravljenja ter diagnostični testi, ki kliničnim zdravnikom omogočajo ločevanje na odzivne in neodzivne bolnike. Kot rezultat vseh trenutnih poskusov za uvajanje koncepta personaliziranega zdravstvenega varstva v klinike, postaja personalizirana medicina participativna, kar pomeni, da je bolnik vključen v odločitev o svojem lastnem zdravju. Takšen model zdravstva zahteva učinkovita orodja za upravljanje z velikimi količinami osebnih informacij.

1.1 Molekularno-biološke osnove personalizirane medicine

1.1.1 Mejniki v zgodovini, ki so privedli do personalizirane medicine

V Tabeli 1 so navedena odkritja, ki so vodila do razvoja personalizirane medicine. Ta odkritja so s področja medicine, zdravstvenega varstva, genomike, farmacije, računalniške tehnologije ...

Tabela 1: Temeljna odkritja, ki so vodila do razvoja področja personalizirane medicine

Časovno obdobje oz. leto	Značilnosti obdobja oz. leta
500 pr. n. št–500 n. št.	Grška medicina se je ločila od ritualov in religije. Klinična opazovanja bolezni, toda malo zdravil.
5. –15. stoletje	Srednjeveška medicina. Začetek bolnic in univerz.
16. –18. stoletje	Pomembna odkritja na področju anatomije in fiziologije, ni še farmakološkega napredka iz srednjega veka. Zdravljenje bolnikov je bilo personalizirano zaradi pomanjkanja standardnega zdravljenja.
1789	Začetek homeopatije na temelju »podobno se zdravi s podobnim«. Začetnik je bil Samuel Hahnemann v Nemčiji. Homeopatsko predpisovanje je zelo osebno glede na osebno »konstitucijsko sliko« v primerjavi s specifičnimi boleznimi.
Pozno 19. stoletje	Začetek moderne medicine. Claude Bernard (1813–1878) je v medicino vpeljal znanstvene metode, ki temeljijo na opazovanju in dokazovanju z eksperimenti. Tako se začne ogrožati osebni vidik zdravljenja.

se nadaljuje

Tabela 1: Temeljna odkritja, ki so vodila do razvoja področja personalizirane medicine (nad.)

Časovno obdobje oziroma leto	Značilnosti obdobja oziroma leta
20. stoletje	Velik napredek v medicini, začetek tehnik slikanja, laboratorijske diagnostike in modernih kirurških tehnik. Pomemben napredek v sledečih desetletjih vključno z odkritji na področju biotehnologije, molekularne diagnostike, genomike, proteomike, biočipov, protismiselne terapije in genske terapije.
1908	Wilhelm Johannsen v nemščini prvič uporabi besedo gen, pa tudi izraza genotip in fenotip.
1920–1950	Znanstvene osnove farmakologije s konceptom receptorja.
1931	Garrod v objavljeni knjigi domneva, da je posameznikov odziv na zdravila različen zaradi individualnih razlik v genski strukturi.
Druga polovica 20. stoletja	Vpeljevanje randomiziranih, dvojno slepih kliničnih testiranj je bilo v neskladju z individualnim zdravljenjem, saj ne upošteva različnih odgovorov na zdravljenje.
1955	Odkritje visoke incidence hemoliz pri bolnikih, izpostavljenih antimalarijskim zdravilom, pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.
1956–1957	Koncept farmakogenetike: ugotovitve, da so lahko neželeni učinki zdravil posledica genetskih variacij, ki spremenijo encimsko aktivnost.
1959	Oprelitev farmakogenetike, ki vključuje tehnike farmakologije in genetike.
1962	Objava prve monografije o farmakogenetiki.
1968	Razvoj načel presejanja prebivalstva, ki je kasneje postalo osnova za uporabo genetike za presejanje prebivalstva.
1980–1990	Nadaljnji razvoj znanstvene farmakologije. Oprelitev receptorjev z vezavnimi mesti za ligande. Začetek vpliva molekularne biologije na farmakologijo.
1985	Mullis odkrije verižno reakcijo s polimerazo.
1986	Roderick uvede besedo genomika kot naslov za revijo, ki začne izhajati leta 1987.
1990	Začetek projekta Človeški genom.
1990–2000	Desetletje genoma. Sekvenciranje človeškega genoma. Vzoredni napredek na področju robotike in računalništva. Uporaba genomskih tehnologij za razvoj zdravil: farmakogenomika. Celična in genska terapija.
1993	Uporaba molekularne nanotehnologije za utemeljitev medicinskega zdravljenja na osnovi biokemičnih razlik posameznih bolnikov.
1995	Uveljavitev pojma "proteomika".
1997	Izraz "farmakogenomika" se pojavi v literaturi.
1998	Jain objavi prvo monografijo z naslovom Personalizirana medicina in farmakogenetika.
2000	Zaključeno sekvenciranje človeškega genoma.
2001–2010	Post-genomsko desetletje. Vpliv genomike v kombinaciji s proteomiko na razvoj in odkritje zdravil. Razvoj personalizirane medicine ter vključevanje diagnostike in terapije v zdravstveno varstvo.
2008	V ZDA sprejet zakon o Prepovedi razlikovanja na osnovi genetskih informacij.

Povzeto in prirejeno po K. K. Jain, Textbook of personalized medicine, 2015, str. 4–5.

Kot je razvidno iz Tabele 1, je razvoj personalizirane medicine potekal preko številnih odkritij. Leta 1908 je danski botanik in genetik Wilhelm Ludwig Johannsen z izposojenko iz grške besede *genos*, ki pomeni rod, spol, pleme, vrsto, tako poimenoval nosilce dednih lastnosti. Celotni genski material organizma imenujemo genom. Veda, ki proučuje genom, pa se imenuje genomika. Razvoj genomike je omogočil razvoj medicine v sodobnejšo, personalizirano medicino.

1.1.2 Osnove genomike

Prvi različici človeškega genoma sta bili objavljeni leta 2001 (Lander et al., 2001) v reviji *Nature* in samo dan kasneje v reviji *Science* (Venter et al., 2001). Mednarodni Projekt človeški genom je tedaj stal več milijard dolarjev, zasebni projekt podjetja Celera (članek, objavljen v *Science*) pa okrog 300 milijonov dolarjev. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka na področju tehnik določanja nukleotidnega zaporedja (sekvenciranja), kar je omogočilo bistveno znižanje cen.

Service (2006) in Wolinsky (2007) sta predstavila stroške določanja nukleotidnega zaporedja za genom. V preteklosti zadani cilj 1000 dolarjev za določitev nukleotidnega zaporedja celotnega genoma, ki bi omogočil širše izkoriščanje tehnologije, se zdi čedalje bolj dosegljiv. Prav verjetno je, da uporabnosti določitve nukleotidnega zaporedja ne bo omejevala tehnologija določanja, temveč sposobnost obdelave in interpretacije enormne količine podatkov, ki bodo pri tem nastali.

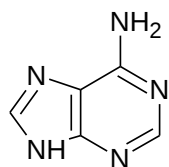
DNA je kratica za deoksiribonukleinsko kislino (angl. *deoxyribonucleic acid*). To je tip šibke kisline, ki naravno oblikuje dolgo zavito verigo, ki jo imenujemo dvojna vijačnica ali dvojni heliks. DNA je sestavljena iz štirih različnih nukleotidov. Nukleotid je sestavljen iz fosfatne skupine, deoksiriboze in organske baze. Ti gradniki so prikazani na Sliki 1. Povezovanje gradnikov prikazuje Slika 3. Različni nukleotidi se ločijo po organskih bazah, ki so lahko adenin (kratica A), citozin (C), gvanin (G) in timin (T). Strukturo organskih baz prikazujem v Sliki 1. Baze oblikujejo pare (A-T in C-G), ki jih imenujemo bazni pari. Vsak bazni par tvori prečko v verigi DNA. Bazna para sta ponazorjena v Sliki 2. Gen je osnovna materialna enota dedovanja, nosilec dedne lastnosti. Na molekularni ravni je gen del molekule DNA, torej nukleotidno zaporedje, ki se prepisuje v ribonukleinsko kislino, v nadaljevanju RNA. RNA je lahko končni produkt gena (npr. kot sestavni del ribosomov), v večini primerov pa se prevede dalje v beljakovino (Jain, 2015, str. 6–9).

Ezkurdia et al. (2014) povzemajo, da celoten genski material organizma, njegovo zaporedje baznih parov (adenin-timin, gvanin-citozin; A-T, G-C), v nadaljevanju bp, v DNA, imenujemo genom. Človeški genom je zelo kompleksen. Ocena števila genov (kodirajo zapis za beljakovine) se je v zadnjih letih znatno spreminjala.

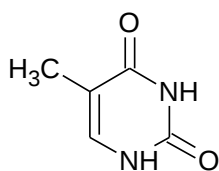
Večina genskega materiala celice je v obliki kromosomov v celičnem jedru. Preostanek dednega materiala se nahaja v mitohondrijih (živalske in rastlinske celice) in v kloroplastih (rastlinske celice). Vse celice nekega organizma vsebujejo isti nabor genov. Vsako jedro človeške celice vsebuje 46 kromosomov (izjema so spolne celice), celoten dedni material se imenuje genom. Ponazoritev genoma prikazujem v sliki 3. Celoten genski material v telesnih celicah je podvojen, enojna kopija dednega materiala se nahaja v spolnih celicah (jajčeca in spermiji), torej 23 kromosomov. Kromosoma X in Y sta spolna kromosoma. Ženske imajo dve kopiji kromosoma X, moški pa en kromosom X in en kromosom Y (oznaki XX in XY) (Jain, 2015, str. 6–9).

Slika 1: Grafični prikaz molekul, ki gradijo DNA

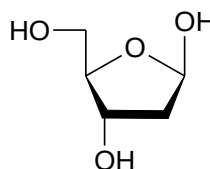
Adenin



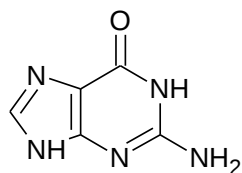
Timin



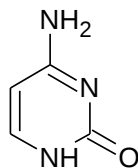
Deoksiriboza



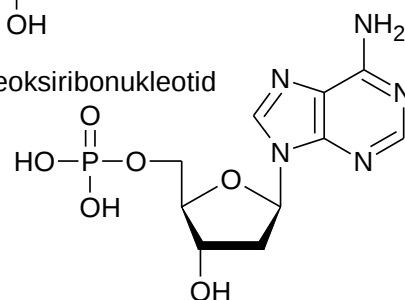
Gvanin



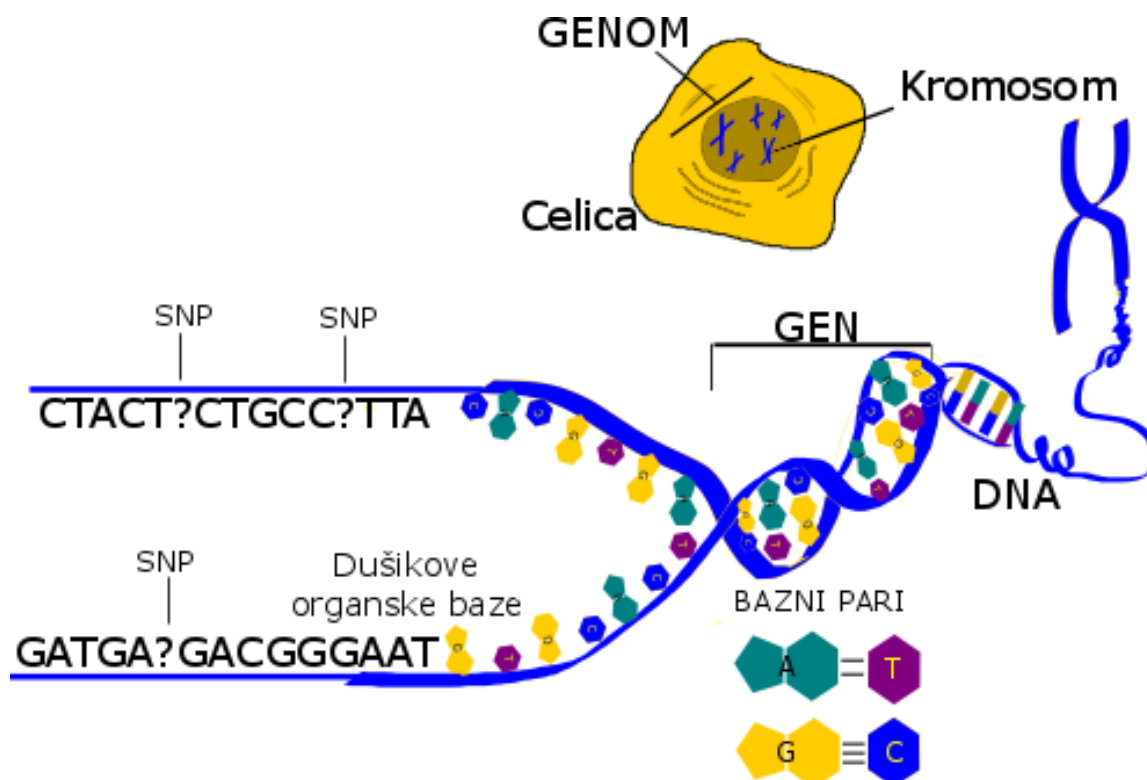
Citozin



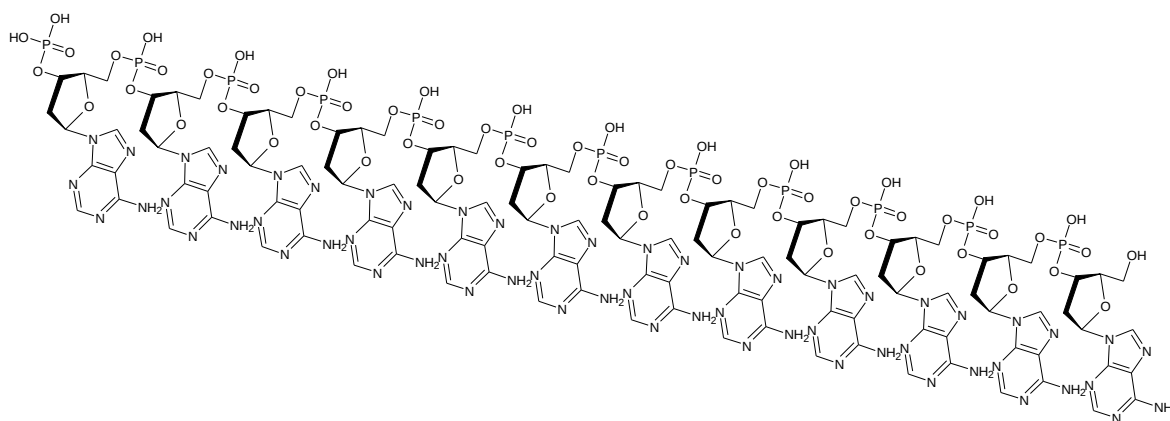
Deoksiribonukleotid



Slika 2: Shematski prikaz genoma, kromosoma, DNA, gena, baznih parov, SNP in dušikovih organskih baz



Slika 3: Shematski prikaz zaporedja 12 nukleotidov



Evkariontski kromosomi so zgrajeni iz kompleksov med DNA in beljakovinami, ki so zelo strnjene, kar omogoča spravlanje velike količine DNA v celično jedro. Podenota kromosoma je kromatin. Osnovne biokemijske sestavine kromosoma so molekule DNA in dve vrsti beljakovin: histoni in v majhni količini nehistske kromosomske beljakovine. DNA je ovita

okoli histonske sredice, sestavljene iz osmih molekul histona. To so nukleosomi. Kljub določitvi nukleotidnega zaporedja celotnega človeškega genoma, je težko določiti, kateri deli DNA se dejansko prepisujejo. Človeški kromosom sestavlja približno 400 milijonov nukleotidov, samo okoli 10 % jih kodira gene, ostali imajo vlogo pri reguliranju ekspresije genov. Geni so lahko majhni (1.550 baz ima gen za globin) ali veliki (približno 2 milijona baz za gen Duchennove mišične atrofije) (Jain, 2015, str. 8).

1.1.3 Sistemska biologija in »omike«

Rožman in Jež (2010, str. 73) navajata, da je sistemska biologija interdisciplinarna veda, ki omogoča razumevanje dinamike procesov v bioloških sistemih s končnim ciljem razumevanja delovanja organizmov. Glavna orodja za študije sistemske biologije so »omike«, angl. »omics«. Za razliko od t.i. redukcionističnega pristopa molekularne biologije, pri katerem poizkušamo izvedeti vse o eni molekuli, o enem genu ipd., gre pri sistemske biologiji za celostno povezovanje različnih nivojev informacij (Rožman & Jež, 2010, str. 73, 74):

- genomika (dedni zapis v vsaki celici),
- transkriptomika (izražanje vseh genov v neki celici oziroma tkivu),
- proteomika (sestava proteinov in njihove aktivnosti),
- metabolomika (sestava metabolitov),
- epigenomika (ukvarja se s faktorji, ki vplivajo na spremembo transkriptoma brez njihovega specifičnega zapisa v genomu, npr. metilacija DNA, acetilacija histonov itd.),
- interferomika (se ukvarja z dejavniki, ki popravljajo transkripcijo – npr. RNA interferenca),
- glikomika (preučuje metabolizem ogljikovih hidratov),
- lipidomika (preučuje delovanje lipidov v celici),
- interaktomika (preučuje interakcije med molekulami, predvsem proteini),
- fluksomika (ukvarja se s časovno dinamiko posameznih molekul v celici).

Sistemska biologija želi torej identificirati vse gradnike celice (oz. kateregakoli drugega biološkega procesa) na neki razvojni stopnji in spremljati njihovo dinamiko, kajti le-to nam omogoča tudi vpogled v vse možne interakcije. Raziskovalne metode na vsakem od teh nivojev ustvarjajo velike količine podatkov, ki jih je treba obdelati, dopolniti s podatki iz javno dostopnih baz in vse skupaj povezati v smiselno ter učinkovito celoto, ki je temelj za pravilno biološko interpretacijo raziskovalnega problema. To povezavo s svojimi orodji zagotavlja bioinformatika. Razvoj sistemske biologije je bil pogojen z razvojem visoko zmogljivih orodij, hkrati pa je sistemska biologija gonilo za tehnološki napredek na področju računalniške obdelave podatkov, nanotehnologij, robotike in mikrofluidnih naprav. Sistemska biologija pomaga pri reševanju številnih vprašanj s področja biologije,

agronomije, farmacije in omogoča razvoj personalizirane medicine (Rožman & Jež, 2010, str. 74).

1.1.4 Genska raznolikost

Čelhar, Ferk in Mlinarič Reščan (2007) navajajo, da predstavlja genetska raznolikost osnovo za fenotipsko raznolikost med ljudmi, ki se med drugim kaže kot različna obolevnost ali nagnjenost k razvoju določene bolezni. Pomembna je tudi za razvoj varnih in učinkovitih zdravil, saj je eden od dejavnikov, ki vplivajo na različen odziv na farmakoterapijo. Z raziskavami na tem področju se ukvarja farmakogenomika, ki z različnimi pristopi skuša prepoznati tiste genetske različice oz. polimorfizme, ki so pomembni za odziv na določeno zdravilo. Vsaka genetska različica je potencialni biološki označevalec za ugotavljanje nagnjenosti k določeni bolezni, za zgodnje diagnosticiranje, napoved poteka bolezni in za izbiro primernega zdravljenja. Nekateri genetski polimorfizmi se kot biološki označevalci za optimizacijo in individualizacijo farmakoterapije že uporabljajo v klinični praksi. Genetska raznolikost (angl. *genetic variability*) v najširšem smislu vključuje vse trenutno poznane razlike v zaporedju nukleotidov med posamezniki. Javno dostopni podatki o nukleotidnem zaporedju človeške DNA, ki so rezultat projekta Človeški genom (angl. *Human Genome Project*), predstavljajo t.i. referenčno zaporedje človeškega genoma (angl. *reference human genome sequence*). Genom vsakega posameznika se nekoliko razlikuje od referenčnega. Osnovne spremembe v nukleotidnem zaporedju so delecije, insercije, inverzije, spremembe v številu kopij in translokacije segmentov DNA, dolžine od enega do več milijonov bp. Najkrajše so zamenjave enega baznega para (angl. *single nucleotide polymorphisms*, v nadaljevanju SNP), medtem ko je pri kromosomskih spremembah lahko dodatno prisoten ali odsoten kar celoten kromosom.

Jain (2015, str. 10) opisuje, da lahko razlike v genomu nastanejo preko različnih mehanizmov na nivoju rekombinacije in replikacije, kar lahko povzroči kompleksne genomske prerazporeditve.

Rogelj-Petrič (2015) pojasnjuje vlogo genetske raznolikosti. Ljudje oziroma naši geni smo si v 99,9 % enaki, preostanek, 0,1 % genoma, po katerem smo si različni, pa je ključen za razumevanje, zakaj je nekdo dovzeten za določeno bolezen, drugi pa ni. Bolj kot podobnosti so torej za znanstvenike zanimive razlike. Kakšne so v človeškem genomu in kako so razporejene po rasah ter geografskih lokacijah, prikazuje najnovejši in do zdaj najboljše katalog variacij človeškega genoma. Ta katalog je bil objavljen leta 2015 v znanstveni reviji *Nature*. Medtem ko je večina razlik v genomu ljudi neškodljivih, so nekatere celo koristne, marsikatero – in te znanstvenike najbolj zanimajo – pa povzročajo nastanek bolezni in različnih neželenih stanj, od kognitivnih motenj, dovzetnosti za raka, čezmerne debelosti, diabetesa, do bolezni srca in drugih zdravstvenih težav. Razumevanje, kako genetska

raznolikost pripomore k pojavu bolezni, utegne raziskovalcem pokazati, kako izboljšati diagnostiko in zdravljenje številnih bolezni ter kako se teh bolezni vnaprej obvarovati.

Jain (2015, str. 10) razdeli genetske razlike v človeškem genomu na:

- kompleksne prerazporeditve kromosomov,
- polimorfizem posameznega nukleotida (v nadaljevanju SNP),
- različice v številu kopij (angl. *copy number variation*, v nadaljevanju CNV),
- insercije in delecije v človeškem genomu (angl. *insertions and deletions in the human genome*, v nadaljevanju INDEL),
- tandemske ponovitve v DNA in
- strukturne razlike (angl. *structural variations*).

Majhni deli DNA molekul, ki se razlikujejo samo v eni bazi, so polimorfizmi posameznega nukleotida (SNP) in služijo za razlikovanje genetskega materiala posameznika od drugih. SNP obsegajo 80 % vseh znanih polimorfizmov. Pri ljudeh so odkrili milijone SNP, ki so na voljo v javnih bazah. Vsak gen vsebuje približno pet kodirajočih SNP, ki verjetno učinkujejo na ekspresijo na trenutno ocenjenih 20.000 genov. Identifikacija SNP je pomembna, ker pomaga pri razumevanju genetskih osnov bolezni pri ljudeh (Jain, 2015, str. 10).

Čelhar et al. (2007) navajajo, da so bili odkriti številni SNP v genih, ki nosijo zapise za metabolične encime, prenašalne proteine in receptorje za zdravilne učinkovine. Vrednotenje njihovega vpliva na izid zdravljenja se je izkazalo kot težavna naloga, saj je odgovor na posamezno zdravilo zelo kompleksen proces, odvisen od številnih genov in dejavnikov okolja. Rešitev obetajo nove eksperimentalne in računalniške metode, saj omogočajo analizo velikega števila polimorfizmov hkrati.

Različice v številu kopij (v nadaljevanju CNV) so razlike v številu kopij določenega gena ali odseka DNA glede na referenčni genom. Bolezni, povezane s CNV, so AIDS, vnetna črevesna bolezen, lupus, siva mrena, srčno žilne bolezni, nevrološke spremembe, avtizem in shizofrenija (Jain, 2015, str. 10).

Čelhar et al. (2007) navajajo, da so posamezne CNV odkrili tudi v genih, ki nosijo zapise za encime, odgovorne za metabolizem učinkovin in v genih za potencialne tarče zdravil. To kaže na možnost njihove uporabe v farmakogenomskih študijah, vendar bodo za razjasnitev njihovega pomena potrebne nadaljnje študije.

Jain (2015, str. 13) razlaga, da so insercije in delecije v človeškem genomu (v nadaljevanju INDEL) oblika naravnih genetskih različic, ki se razlikuje, glede na precej raziskane SNP. Obe vrsti razlik imata verjetno velik vpliv na ljudi, vključno z zdravjem in dovzetnostjo za bolezni. SNP so razlike v enem baznem paru genoma, INDEL pa so vključki ali delecije

majhnih delov DNA različnih velikosti in vrst. Znano je, da so INDEL povzročitelji človeških bolezni. Na primer, cistična fibroza je pogosto povzročena kot delecija treh baznih parov v CFTR genu. DNA vključitve, ki se imenujejo *triplet repeat expansions*, so vpletene v sindrom krhkega X in v Huntingtonovo bolezen. Vključki transposona so bili odkriti pri hemofiliji, mišični distrofiji in raku. INDEL mape bodo uporabljene skupaj s SNP mapami pri ustvarjanju velike enotne karte razlik, s pomočjo katere bo mogoče prepoznati specifične vzorce genetskih razlik za napovedovanje zdravja posameznikov v prihodnosti. Naslednja stopnja je ugotoviti, katere spremembe ustrezajo spremembam v zdravju ljudi in nato omogočiti razvoj personaliziranega zdravljenja. Vse INDEL, odkrite v študiji, so shranjene v dbSNP – javno dostopni podatkovni bazi SNP v Nacionalnem centru za biotehnoške informacije v ZDA (angl. *National Center for Biotechnology Information*).

Tandemske ponovitve v DNA predstavljajo približno 10 % genoma. O tandemskih ponovitvah govorimo, kadar se vzorec nukleotidov ponavlja, ponovitve pa so v neposredni bližini (Jain, 2015, str. 10).

Jain (2015, str. 52) navaja, da strukturne razlike vključujejo izbris regije DNA, velike od tisoč do nekaj tisoč baznih parov. Sem spadajo delecije, podvojitve, vključevanja, inverzije in kompleksne razporeditve.

1.1.5 Vloga določanja zaporedja DNA (sekvenciranja) v razvoju personalizirane medicine

Jain (2015, str 59) meni, da sta molekularna diagnostika in določanje zaporedja v DNA (sekvenciranje) pomembni osnovi personalizirane medicine. Sekvenciranje ima vlogo v sintezni biologiji in v raziskovanju ter razvoju zdravil. Določanje posameznikovega genoma bo postalo sestavni del personalizirane medicine, ko se bodo stroški dovolj znižali. Sekvenciranje bo vodilo v razvoj številnih diagnostičnih testov, ki bodo prispevali k personalizirani medicini.

Štrukelj in Berlec (2010) navajata, da je v zadnjih letih prišlo do prave eksplozije novih pristopov in tehnologij določanja nukleotidnega zaporedja, ki obljublajo hitrejša in cenejša določanja slednjega. Nekatere nove tehnike se že uporabljajo v znanosti, druge pa se bodo v kratkem. Nove tehnike bi lahko močno vplivale na personalizirano medicino, a se je hkrati treba zavedati, da sta poleg pridobitve nukleotidnega zaporedja zelo pomembni tudi njegova analiza in interpretacija rezultatov. V ta namen bo potrebno razviti zmogljiva programska orodja, ki bodo te procese avtomatizirala. Z gotovostjo pa lahko rečemo, da bo občutna pocenitev določanja nukleotidnega zaporedja omogočila dostopnost tovrstnih storitev širšemu krogu ljudi.

Nizka cena genomskega sekvenciranja bo razširila uporabo genomskih informacij v praktični medicini. Zdravila bodo tarčna, za posameznega bolnika bodo temeljila na informaciji o njegovem genotipu. Toksičnost bo predvidljiva v večini primerov že pred uporabo zdravil. Do konca drugega desetletja 21. stoletja se pričakuje, da bo imelo prebivalstvo na voljo informacije o svojih genetskih podatkih. Takšna zbirka podatkov bo lahko pridobljena iz vzorca krvi posameznika z resekvciranjem funkcijske DNA in določitvijo genetskih razlik v funkcionalnih genih (Jain, 2015, str. 59).

Bošnjak (2012) navaja, da niso vse zdravilne učinkovine enako učinkovite pri vseh bolnikih. Nekatere delujejo le v 50 % ali celo manj; na zdravila za raka se denimo odzove zgolj četrtna bolnikov. Danes je sekvenciranje genov dokaj enostavno in hitro, v prihodnosti pa se bo še izboljševalo. Vse več ljudi že ima sekvencirano DNA, poteka pa tudi sekvenciranje vseh vrst raka. V prihodnjem desetletju, če ne prej, lahko realno pričakujemo, da bo imel zdravnik onkolog informacije o posameznikovem genskem zapisu, prav tako o genotipu raka. Na podlagi teh novih informacij se bodo odprle nove možnosti za predpisovanje individualiziranih zdravil, tako v izbiri zdravila kot v določitvi potrebnega odmerka.

1.2 Projekti in raziskave na področju personalizirane medicine

Napredek v znanosti in tehnologiji omogoča pridobivanje novih ter natančnih informacij o zdravstvenem stanju posameznih bolnikov. Personalizirana medicina lahko z uporabo teh podatkov zagotovi boljše preprečevanje in zdravljenje bolezni ter stroškovno učinkovit zdravstveni sistem. V svetu potekajo številni projekti na področju personalizirane medicine. Znanost je privedla do velikega napredka na področju razumevanja vloge genomike pri boleznih, odkrivanja bioloških označevalcev, razvoja novih statističnih metod in iskanja dinamičnih orodij za zbiranje podatkov o učinkovitosti ter varnosti posameznih terapij. Hiter razvoj omogoča premik od pristopa k boleznim, ki temelji na simptomih. Da bodo nove metode diagnostike, zdravljenja in preventive učinkovite, morajo postati dostopne bolnikom. Dokument navaja, da je raziskovalno okolje v Evropi preveč razdrobljeno. V številnih raziskovalnih centrih je število bolnikov nizko, primanjkujejo biološki material, tehnološki viri in kompetence. Potrebna sta širše sodelovanje in boljša infrastruktura (European Alliance for Personalized Medicine, 2013).

1.2.1 Personalizirana medicina v ZDA

Agencija za hrano in zdravila v ZDA (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, v nadaljevanju FDA) na svoji spletni strani opisuje svojo vlogo v pobudi za precizno medicino (angl. *Precision Medicine Initiative*, v nadaljevanju PMI). FDA opisuje, da je večina zdravljenj namenjena za »povprečnega bolnika« kot pristop »*one size fits all*«, ki je uspešen pri nekaterih bolnikih, ne pa pri vseh. Natančna medicina, poimenovana tudi personalizirana medicina, je inovativen pristop k preprečevanju in zdravljenju bolezni, ki upošteva razlike v

genih, okolju ter življenjskemu slogu ljudi. Napredek v precizni medicini je privedel do novih odkritij in nekaj novih odobrenih zdravil s strani FDA. Ta zdravila so prilagojena specifičnim značilnostim posameznikov, kot so genetske značilnosti posameznika ali genetski profil posameznega tumorja. Bolniki z različnimi vrstami raka, kot del oskrbe rutinsko opravijo molekularno testiranje, na podlagi katerega lahko zdravnik izbere zdravljenje, ki izboljša možnosti preživetja in zmanjša izpostavljenost škodljivim učinkom. Za napredovanje tega razvoja poskuša PMI predsednika Obame odkriti genetske osnove bolezni, da bi razvili nove, učinkovite oblike zdravljenja. Vloga FDA je zagotoviti točnost genetskih testov, od katerih številni izvirajo iz sekvenciranja naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, v nadaljevanju NGS), ki je hitra in dokaj poceni tehnologija za pridobivanje podatkov o celotnem genomu osebe. Raziskovalci pregledujejo segmente teh podatkov in ugotavljajo genetske razlike, ki so potencialno pomembne za zdravljenje. Velika količina informacij, ki so pridobljene s tehnologijo NGS, povzroča nastajanje novih regulatornih vprašanj za FDA. Poleg tega je FDA ustvarila skupni raziskovalni in razvojni portal »*precisionFDA*«, ki omogoča testiranje in validiranje obstoječega in novih bioinformatičnih pristopov pri obdelavi NGS podatkov (Precision Medicine Initiative, 2016).

FDA v dokumentu Utiranje poti osebni medicini (angl. *Paving the way for Personalized medicine*) iz leta 2013 navaja, da je FDA 31. januarja 2012 odobrila novo terapijo za zdravljenje cistične fibroze, resne dedne bolezni, ki prizadene pljuča in prebavni sistem. Zdravilo Kalydeco (generično ime je ivakaftor) je bilo odobreno za bolnike s specifično mutacijo, imenovano G551D mutacija v genu, ki je pomemben za regulacijo transporta soli in vode v telesu. Znanih je na stotine mutacij, ki lahko vodijo do cistične fibroze. G551D mutacija je odgovorna samo za 4 % primerov cistične fibroze v ZDA, kar je približno 1.200 ljudi. Pri teh osebah Kalydeco deluje kot ojačevalec beljakovine (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, v nadaljevanju *CFTR*, regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi). In vitro povečuje prehodnost kanalčkov *CFTR* in tako poveča transport kloridov pri določenih mutacijah, spreminjanja prehodnosti z zmanjšano verjetnostjo odprtih kanalčkov v primerjavi z normalnim *CFTR*. Zgodba o Kalydeco je privlačna na različnih nivojih. V prvi vrsti je Kalydeco prvo zdravilo, ki cilja na osnovni vzrok bolezni in ne le na simptome cistične fibroze. Uporaba genomske znanosti je raziskovalcem omogočila na molekularnem nivoju razumeti, zakaj protein ne deluje pravilno in posledično razviti specifično zdravilo za izboljšanje njegove funkcije. Omogočila je tudi uporabo genetskega testa za izbor ustreznih bolnikov za zdravljenje z zdravilom. V drugi vrsti so pot razvoja, ki je vodila do odobritve zdravila Kalydeco, usmerjali bolniki. Zdravilo je plod desetletja sodelovanja med Fundacijo za cistično fibrozo (angl. *Cystic Fibrosis Foundation*, v nadaljevanju CFF) in farmacevtskim proizvajalcem Vertex Pharmaceuticals. Fundacija je že desetletja prej financirala raziskavo, ki je vodila do odkritja gena v letu 1989, ustvarila je obsežen register bolnikov in mrežo kliničnih testiranj, ključno za odkrivanje genetike bolezni, ter omogočila učinkovito vključevanje bolnikov in testiranje potencialnih zdravil. CFF je z investicijo 75 milijonov dolarjev v poznih 90. financirala glavno presejanje,

ki je pripeljalo do odkritja učinkovine in do razvoja zdravila. FDA je zdravilo Kalydeco odobrila v zelo kratkem času (FDA, 2013, str. 3, 4).

Kichko, Marschall in Flessa (2016) navajajo, da je avgusta 2006 predsednik Obama v ZDA razglasil Zakon o genomiki in personalizirani medicini, (angl. *Genomics and Personalized Medicine Act of 2006*). Njegov namen je izboljšati dostop in ustrezno uporabo veljavnih, zanesljivih ter natančnih molekularnih genetskih testov pri vsej populaciji in tako zagotoviti personalizirani pristop za vse Američane. Zakon opredeljuje personalizirano medicino kot uporabo genomskih in molekularnih podatkov za boljše usmerjanje zdravstvenega varstva, lažje raziskovanje in klinično preizkušanje novih proizvodov ter pomaga določiti nagnjenje bolnika za določene bolezni in stanja. Kongres, ki je zakon odobril, je podal tudi naslednje ugotovitve (Genomics and Personalized Medicine Act, 2006):

- Zaključek projekta Človeški genom leta 2003 je tlakoval pot bolj sofisticiranemu razumevanju bolezni, kar je prispevalo k začetku personalizirane medicine.
- Večina zdravil, ki se uporabljajo, je učinkovitih samo pri 40 do 60 % bolnikov.
- V ZDA je do 15 % hospitalizacij posledica resnih neželenih učinkov zdravil, s slednjimi pa je povezanih letno tudi več kot 100.000 smrti.
- Farmakogenomika omogoča izboljšanje učinkovitosti in varnosti zdravil ter zmanjšanje stroškov zdravstvenega varstva, poleg tega pa je ključna za uvedbo medicine, ki temelji na poznavanju genoma. Farmakogenomika proučuje, kako geni vplivajo na bolnikov odziv na zdravilo. To relativno novo področje kombinira farmakologijo in genomiko za razvoj učinkovitih ter varnih zdravil z režimom odmerjanja, ki bo prilagojen posameznikovemu genetskemu algoritmu.
- Zdravilo Glivec je bilo razvito na osnovi znanja o kromosomski translokaciji, ki povzroča kronično mieloično levkemijo. Ta se kaže z nenormalnim številom belih krvnih celic. Povprečno 5-letno preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni z Glivecom, je bilo 95 %, 5-letno preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni s starejšimi terapijami, pa samo 50 %. ERBB2 gen pomaga celici da raste, se deli in se popravlja. Pri enem od štirih rakov dojke so značilne številne kopije tega gena, ki povzroča nenadzorovano in hitro rast tumorja. Farmakogenetske raziskave so vodile tako do razvoja testa za to vrsto raka dojke, kot tudi do biološkega zdravila Herceptin (generično trastuzumab).
- Varfarin, antikoagulant, ki se uporablja za preprečevanje nastajanja življenjsko nevarnih strdkov, močno zviša bolnikovo tveganje za možganske krvavitve in krvavitve v prebavilih, ki so povezane s povišano stopnjo hospitalizacij, invalidnosti in smrti. S farmakogenomskimi raziskavami so odkrili in razvili teste za odkrivanje genetskih variant citokroma P450, presnovnega encima CYP2C9 in vitamin K epoksid reduktaze, ki povečujejo tveganje za neželene učinke. Z uporabo diagnostičnih testov teh dveh genov lahko zdravniki spremenijo režim doziranja in zmanjšajo verjetnost pojava neželenih učinkov.

- Z zdravilom za zdravljenje raka 6-merkaptopurin (6-MP) se zdravi 85 % bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo. Nekaj bolnikov je zaradi zdravila nepojasnjeno umrlo. Raziskovalci so kasneje odkrili, da ima 1 od 10 posameznikov premalo aktivno obliko metabolnega encima tiopurin metil transferazo (v nadaljevanju TPMT), zato lahko prejme le del standardnega odmerka zdravila. Pred aplikacijo zdravila opravijo zdravniki presejanje genske variante za TPMT (Milek, 2009).
- Raziskovalci genetike raka dojke so odkrili dva osrednja gena, BRCA1 in BRCA2, katerih mutacije povečajo tveganje za razvoj raka dojke in jajčnikov. Posameznice v prizadetih družinah lahko uporabijo genetsko testiranje za odkrivanje, ali nosijo mutacije teh genov in sprejmejo odločitve o možnostih zdravljenja, vključno z mastektomijo in ooforektomijo.

Kichko et al. (2016) ugotavljajo, da bodo za uresničevanje obetov personalizirane medicine potrebni stalno vodenje in sodelovanje zveznih agencij, širjenje ter pospeševanje genomskih raziskav, razvoj kadrov, spodbude za razvoj in zbiranje podatkov o analitični ter klinični veljavnosti genomskih testov in terapij, izboljšanje regulacije na področju genetskega testiranja, neposredno oglaševanje potrošnikom in uporaba osebnih genomskih informacij.

Koalicija za personalizirano medicino je izdala objavo Personalizirana medicina v številkah, ki navaja, da sta razvoj in uvajanje produktov ter storitev personalizirane medicine v ZDA precej hitra. V ZDA je ponudba personaliziranih zdravil, zdravljenj in diagnostike iz 13 v letu 2006 narasla na 113 v letu 2014 (Personalized medicine by the Numbers, 2015).

Kichko et al. (2016) navajajo, da podobno kot v ZDA, pridobiva personalizirana medicina vse večji pomen tudi v Nemčiji, kjer je bolj poznana pod izrazom individualna medicina, (nem. *Individualisiert Medizin*). Nemško Ministrstvo za izobraževanje in razvoj (nem. *Bundesministerium für Bildung und Forschung*, BMBF) je leta 2013 objavilo akcijski načrt z naslovom Individualna medicina: Nova pot v raziskavah in zdravstvenem varstvu (nem. *Ein neuer Weg in Forschung und Gesundheitsversorgung*).

1.2.2 Personalizirana medicina v Evropi

Predstavitev politike Evropske unije glede personalizirane medicine je na voljo na spletni strani Evropske komisije. Evropska komisija, številni raziskovalci na področju zdravja in politične organizacije so se odločili, da ustanovijo novo pobudo z naslovom Mednarodni konzorcij za personalizirano medicino (angl. *International Consortium for Personalized Medicine*, v nadaljevanju **IC PerMed**). Cilj je, da se projekt začne do konca leta 2016, njegovi cilji pa so naslednji (Research & Innovation Health, 2016):

- Evropa bo postala vodilna svetovna sila na področju raziskav personalizirane medicine;
- zagotovljena bo koordinacija raziskav na področju personalizirane medicine;

- pridobljeni bodo dokazi o koristi personalizirane medicine za prebivalce in zdravstvene sisteme;
- personalizirano medicino bodo približali prebivalstvu.

IC PerMed se bo osredotočil na spodbujanje in usklajevanje raziskav ter inovacij. Velik pomen bo na izgradnji zbirke podatkov, ki je potrebna za napredek na področju personalizirane medicine.

Na spletni strani PerMed je na voljo dokument z naslovom Oblikovanje Evropske vizije za personalizirano medicino (Personalized Medicine 2020 and beyond, b.l.). PerMed je pobuda za koordinacijo in podporo (angl. *Coordination and Support Action*, v nadaljevanju CSA) 27 partnerjev, ki predstavljajo ključne odločevalce, raziskovalce, raziskovalne politike, industrijo, zdravstvene organizacije ter društva bolnikov. Konzorcij je sofinanciran s sredstvi Evropske unije, Sedmega okvirnega programa Evropske skupnosti, Programa za raziskave, tehnološki razvoj in predstavitvene dejavnosti, njegov namen pa je ustanovitev Strateških raziskav in inovacij (angl. *Strategic Research and Innovation Agenda*, v nadaljevanju SRIA). Generalno priporočilo in raziskovalne dejavnosti naj bi spodbujali nadaljnje izvajanje personalizirane medicine, ki se pri zdravljenju raka ter redkih boleznih že uporablja. Razvoj in uporaba personalizirane medicine za zdravljenje drugih bolezni in številni vidiki uporabe zdravstvenega varstva pa so še daleč od realnosti. Zato bo za nadaljnje izvajanje personalizirane medicine potrebna sprememba miselnosti vseh: državljanov, raziskovalcev in vodij nacionalnih sistemov zdravstvenega varstva. Ob dejstvu, da se personalizirana medicina lahko uspešno izvaja le kot medsektorska tema, dokument PerMeda vključuje perspektivo strokovnjakov iz celotne verige zdravstvenega varstva. Na podlagi preteklega in prihodnjega razvoja, SRIA vsebuje 35 priporočil (vsako priporočilo je oštevilčeno), zbranih v 5 izzivih. SRIA predstavlja tudi 9 prednostnih priporočil, ki imajo največji možni vpliv in učinek na lažje uvajanje personalizirane medicine v korist bolnikov, državljanov ter družbe kot celote. 5 izzivov, ki jih navaja PerMed (Research & Innovation Health, 2016), je naslednjih:

- Razvoj zavedanja in opolnomočenje: z nastopom personalizirane medicine se bo razvijala tudi vloga medicinskega osebja in bolnikov. Uspešno izvajanje personalizirane medicine bo mogoče doseči le, če bodo vsi udeleženci, vključno z bolniki in zdravstvenim osebjem, usposobljeni ter bodo imeli potrebno zavedanje o personalizirani medicini. Bistveni prvi korak je zagotovitev razpoložljivih dokazov o klinični in osebni koristi personalizirane medicine, kot tudi njeni ekonomski vrednosti za zdravstveni sistem. Zagotoviti je treba boljše razumevanje tega, kakšen vpliv bodo imele spremembe javnega zdravja na koristi posameznika in družbe. Modele, ki omogočajo izmenjavo informacij, lastništvo in razvoj občutka odgovornosti za osebne zdravstvene podatke kakor tudi izboljšanje zdravstvene pismenosti, bo treba pripraviti v skladu s splošnimi načeli, primerno politiko ter regulatornimi okviri. Vključevanje javnosti v

personalizirano medicino lahko povečamo z aktivnim vključevanjem državljanov v vse faze raziskav in razvoja. Uvedba mobilnih zdravstvenih aplikacij bo olajšala postopke priprave podatkov o varnosti in učinkovitosti intervencij.

- Vključevanje velike količine podatkov in informacijske tehnologije: razvoj personalizirane medicine potrebuje analizo ogromnega števila podatkov in številne rešitve s strani informacijsko-komunikacijske tehnologije. Tehnologija pridobivanja in upravljanja podatkov bo koristila razvoju visoko kakovostnih podatkovnih zbirk, bo pa tudi pogoj za razvoj strategije o pomenu podatkov za trenutne in prihodnje cilje. Prenos raziskovalne infrastrukture in uskladitev strukturiranih, delno strukturiranih ter nestrukturiranih podatkov bo osrednji sestavni del teh strategij in bo lahko privedel do novih analiznih metod ter pristopov modeliranja, kakor tudi inovativnih orodij za podporo zdravniku pri njegovem odločanju. Za vključevanje teh vidikov je treba te okvire podpreti z ustrežno zakonodajo.
- Prenos osnov v klinično raziskovanje: da bo personalizirana medicina dosegla svoj pričakovani vpliv na zdravje ljudi in dobro počutje, sta za kontinuiteto raziskav potrebna prenos znanj o odkritjih in dobra komunikacija. Ta se začne z integracijo podatkov vseh -omik (angl. -omics) za ustvarjanje in izvajanje pomembnih intervencij. Ta proces je treba podpreti s ponovno klasifikacijo bolezni na molekularnem nivoju in z razvojem predkliničnih modelov za potrjevanje hipotez, ki izhajajo iz molekularne analize. Vseevropski proces za oceno in potrjevanje biomarkerjev, vključno s študijami za nadaljnjo opredelitev bolezni in njihovo napredovanje, podpira napore za vključevanje novih metod v klinično prakso in ponovno klasifikacijo bolezni.
- Prenos inovacij na trg: prinašanje inovativnih rešitev personalizirane medicine na trg predstavlja nove izzive, vključno z vprašanjem negotovosti. Tu bo priložnost za podporo razvoja novih pristopov, ki temeljijo na spodbujanju dialoga vseh vključenih strani, vključno z regulatorji, financerji in inovatorji. Pripravljene bodo smernice za podjetja za vstop na trg personalizirane medicine. Tako kot je za raziskave nujen kontinuum, morajo partnerstva in inovacijska omrežja spodbujati sodelovanje med strokami in tudi preko meja, kar bo imelo korist od transparentnega pristopa. Raziskave o primernih politikah in regulatorni ter pravni okviri bodo zagotovili nadaljnje vključevanje personalizirane medicine v vsakdanje življenje.
- Načrtovanje trajnostnega zdravstvenega varstva: personalizirana medicina se mora zanašati na delujoč zdravstveni sistem, da se lahko pravočasno in na družbeno sprejemljiv način prilagodi novim pristopom. To bo omogočilo večjo učinkovitost personalizirane medicine. Izhodišče je razvoj programov usposabljanja o personalizirani medicini za zdravstvene delavce in spodbujanje vključevanja ter tesnega sodelovanja vseh udeležencev, vključno z bolniki. Bolniki in državljani bodo igrali pomembno vlogo

pri nadzoru uporabe podatkov iz elektronskih zdravstvenih zapisov in pri razvoju prihodnjega sistema nadzora ter spremljanja osebnih zdravstvenih podatkov. Za zagotovitev učinkovitega zdravstvenega sistema bodo morale raziskave podpirati zdravstveno ekonomiko, povezano s personalizirano medicino. Poleg tega bo treba razviti tudi fleksibilni okvir za oblikovanje cen materiala in storitev ter pravičen dostop za vse bolnike, kar bo privedlo do oblikovanja zdravstvene strategije splošnega financiranja zdravstvenega varstva, ki bo vključevalo vse vidike personalizirane medicine.

Kichko, Marschall in Flessa (2016) navajajo največje projekte personalizirane medicine v Evropi:

- V Združenem kraljestvu Velike Britanije in Severne Irske se je leta 2011 začel projekt *Stratified Medicine Initiative* s proračunom 60 milijonov funtov. Projekt se osredotoča na kohorte bolnikov, biomarkerje, analize fenotipa in genotipa.
- Leta 2012 je *Genomics England* začel projekt z naslovom *100.000 Genomes Project*, v prevodu Projekt 100.000 genomov. Cilj projekta je sekvenciranje 100.000 genomov bolnikov iz Angleške nacionalne zdravstvene službe (angl. *National Health Service*, v nadaljevanju NHS).
- V Franciji se izvajajo Projekti vključevanja raziskovalnih centrov raka, angl. *Integrated Cancer Research Centers Projects*, v nadaljevanju SIRIC. Projekti odkrivajo nove možnosti zdravljenja raka.
- V Franciji poteka tudi projekt *Aviesan-French National Alliance for Life Sciences and Health projects*, katerega namen je povezati vse organizacije, ki se ukvarjajo z biomarkerji in diagnostiko.
- Na Norveškem poteka obsežna, dolgoročna študija o kombiniranju genetskih podatkov s kliničnimi zapisi iz registrov raka, infarktov in registra o smrtih.
- Eden najznačilnejših projektov v vsej Evropi je Inicijativa za inovativno medicino (angl. *Innovative Medicine Initiative*, v nadaljevanju IMI), ki jo podpira Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicine Agency*, v nadaljevanju EMA).
- IMI 2 program se je začel leta 2014 in bo predvidoma potekal 10 let. IMI predstavlja partnerstvo med Evropsko unijo (zastopa jo Evropska komisija) in Evropsko farmacevtsko industrijo (zastopa jo Evropska zveza farmacevtske industrije in združenj, v nadaljevanju EFPIA). Polovico sredstev programa IMI 2 bo zagotovil okvirni program za raziskave in inovacije Obzorje 2020.
- V Evropi poteka tudi študija z imenom EPIC (angl. *European Perspective Investigation into Cancer and Nutrition*), obsežna študija s 521.000 udeleženci iz 10 evropskih držav. Študija vključuje proučevanje genetike in markerjev ter se bo predvidoma izvajala 15 let.
- V Evropi poteka tudi projekt o redkih boleznih z imenom ERA-Net.

- Projekt E-Rare-3 vključuje 25 institucij iz 17 evropskih, pa tudi iz neevropskih držav. Projekt se osredotoča na gene, celice in farmacevtske terapije za redke bolezni, potekal pa bo med leti 2015 in 2019.

Kolar in Jenko-Kokalj (2012) v članku razlagata možnosti za uveljavitev personalizirane medicine v Evropi. Pomemben vir financiranja raziskav na področju osebne medicine je bil zagotovljen v 7. okvirnem programu (v nadaljevanju OP). Že 6. OP je namenil projektom s področja funkcijske genomike 594 milijonov evrov. »Omike« so skupaj s podporo razvoja ustreznih tehnologij pomembno prispevale k znanju o vlogi posameznih genov in genskih produktov tudi na svetovni ravni. V 7. OP je bil program Zdravje prednostno usmerjen v spodbujanje povezav med temeljnimi in kliničnimi raziskavami z namenom razvoja novih oblik zdravljenja na podlagi izsledkov molekulskih znanosti. V prvih letih je program Zdravje financiral vrsto projektov za razvoj osebne medicine, med drugim tudi projekta genomike raka ledvic (CAGEKID) in raka dojke (BASIS). Oba sta del mednarodnega konzorcija za genomiko rakavih obolenj (ICGC), katerega cilj je podroben opis genomskih, transkriptomskih in epigenomskih sprememb pri 50 najpogostejših rakavih obolenjih. V 5. razpisu (2010) je bilo odobrenih 26 raziskovalnih projektov s skupno 168 milijoni evrov, v 6. razpisu (2011) pa okvirno 232 milijonov od 654 milijonov evrov skupnih sredstev. Leta 2012 je bil s 30 milijoni evrov financiran tudi projekt BLUEPRINT, ki je del mednarodnega konzorcija za raziskave človeškega epigenoma (v nadaljevanju IHEC) – naslednika Projekta človeški genom. IHEC bo mednarodni raziskovalni skupnosti zagotovil brezplačen dostop do tisoč referenčnih epigenomskih kart, pomembnih za genomske in klinične raziskave.

Kolar in Jenko-Kokalj (2012) poudarjata, da vrhunskih raziskav ni brez ustrezne raziskovalne infrastrukture, kar velja tudi za osebno medicino. Genomske raziskave zahtevajo analizo velikega števila bioloških vzorcev, zbranih v različnih biobankah. Pomemben korak k povezavi evropskih biobank in s tem k izboljšanju dostopa do vzorcev je bil storjen leta 2008 z ustanovitvijo evropskega infrastrukturnega projekta BBMRI, v katerega je vključenih 53 partnerjev iz 30 držav ter povezuje že 280 evropskih biobank, med drugim tudi nevromišično biobanko Univerze v Ljubljani. Na spletni strani Inštituta za anatomijo Medicinske fakultete v Ljubljani lahko v rubriki Predstavitev inštituta (b.l.) preberemo, da je tkivna banka živčnomišičnih bolezni Univerze v Ljubljani na Inštitutu za anatomijo. Biobanka je del evropske mreže biobank EuroBioBank, mednarodne mreže za redke bolezni, ki omogoča izmenjavo vzorcev med centri za obravnavo živčnomišičnih bolezni.

Kolar in Jenko-Kokalj (2012) navajata, da posamezniku prilagojeno zdravljenje zahteva sočasen razvoj zdravila in pripadajoče diagnostike, ki napove odziv bolnika na določeno zdravilo ter omogoča usmerjanje terapije. Ravno medicinska diagnostika je eno najbolj dinamičnih razvojnih področij v Evropi, na katerem deluje več kot tisoč inovativnih malih in srednjih podjetij. Že teme 5. in 6. razpisa programa Zdravje v 7. OP s področja diagnostike

so želele spodbuditi čimprejšnjo uporabo inovativnih pristopov osebne medicine v vsakdanji klinični praksi. Trenutni Evropski okvirni program za raziskave in inovacije Obzorje 2020 (2014–2020) bo še bolj kot 7. OP posvečen inovacijam ter novim tehnologijam. V njem bo zdravju, demografskim spremembam in dobremu počutju, kamor spada tudi osebna medicina, namenjenih dobrih 8 milijard evrov.

Kolar in Jenko-Kokalj (2012) ugotavljata, da razvoj personalizirane medicine že privablja finančne vlagatelje. V zadnjih nekaj letih so bili v več evropskih regijah ustanovljeni inovativni grozdi za razvoj personalizirane medicine. Zanimiv primer je češka pobuda BIOMEDREG, financirana s sredstvi Evropskega sklada za regionalni razvoj. V njenem okviru je bil ustanovljen Inštitut za molekularno in translacijsko medicino (v nadaljevanju IMTM) za temeljne ter klinične raziskave na področju raka in nalezljivih bolezni, katerega namen je izboljšati diagnostiko ter razviti nova zdravila.

Na spletni strani Ministrstva za raziskovanje, znanost in šport je predstavljen program Obzorje 2020 (angl. *Horizon 2020*), ki je novi okvirni program EU za raziskave in inovacije, ki bo aktiven v obdobju 2014–2020. Nadomešča 7. OP, ki se je iztekel konec leta 2013. Obenem je najpomembnejši finančni instrument izvajanja strategije inovacij v Uniji in Strategije Evropa 2020, s ciljem dvigniti konkurenčnost Evropske unije do leta 2020. Program se je začel izvajati 1. 1. 2014 in se bo izvajal do 31. 12. 2020. Programska sredstva bodo namenjena raziskovanju in inovacijam, s ciljem zagotovitve gospodarske rasti ter ustvarjanja novih delovnih mest v Evropi. Skupna vrednost finančnih sredstev, ki bodo namenjena tem aktivnostim, je preko 80 milijard EUR. V primerjavi s 7. OP, program Obzorje 2020 ponuja številne poenostavitve, veljajo pa tudi enotna pravila za udeležence. Obzorje 2020 pomeni novo paradigmo okvirnih programov, saj pod eno streho združuje vse okvirne programe s področja raziskav in tehnološkega razvoja, inovacijskih aktivnosti Okvirnega programa za konkurenčnost in inovacije (angl. *Competitiveness and Innovation Framework Programme*, v nadaljevanju CIP) ter aktivnosti, ki jih izvaja Evropski inštitut za inovacije in tehnologijo (EIT) (Obzorje 2020, 2014).

Na spletni strani Evropske komisije Obzorje 2020 najdemo opredelitev personalizirane medicine, ki jo je določila skupina notranjih svetovalcev. Personalizirana medicina je medicinski model, ki uporablja podatke posameznikovega fenotipa in genotipa (npr. molekularni profil, medicinsko slikanje, podatke o življenjskem slogu) za izbiro strategije zdravljenja za določenega bolnika ob pravem času in/ali za določitev dovzetnosti za bolezen ter zagotovitev hitre in tarčne preventive. Pomembno je poudariti, da personalizirana medicina ne obsega samo zdravil in zdravstvenih produktov. Obsega tudi boljše razumevanje bioloških mehanizmov in okoljskih dejavnikov, ki vplivajo na zdravje in bolezni, vplivov na celotno zdravstveno oskrbo, od raziskav na področju zdravja do oskrbe bolnikov. Premik k personalizirani medicini lahko razumemo kot evolucijo in ne kot revolucijo na področju zdravja. Čeprav so bili v Evropi nekateri pristopi personalizirane

medicine že uvedeni v prakso, je tovrstni način zdravljenja šele v zgodnji fazi izvajanja. Na področju zdravstvenih raziskav in zdravstvenega varstva se bodo morale zgoditi pomembne spremembe, da bo to inovativno področje v celoti izkoriščeno (Horizon 2020, 2014).

1.2.3 Personalizirana medicina v Sloveniji

Kichko et al. (2016) navajajo, da je eden najznačilnejših projektov v Evropi IMI. Na spletni strani IMI je navedenih 68 projektov (IMI, 2016). Iz pregleda posameznih projektov in udeležencev v posameznih projektih je razvidno, da je Slovenija kot udeleženka navedena v naslednjih dveh projektih:

- **ADVANCE:** namen projekta je razviti in testirati metode in smernice z namenom hitrega obveščanja o koristih ter tveganjih, ki jih prinašajo cepiva, ki so na trgu. Projekt bo pomagal regulatorjem in odločevalcem v javnem zdravju pripraviti strategije cepljenja ter ohranjati zaupanje javnosti v cepljenje kot učinkovito orodje javnega zdravja za nadzor nad nalezljivimi boleznimi. Slovenijo zastopa Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke.
- **INNODIA:** namen projekta je izboljšati razumevanje sladkorne bolezni tipa 1 in razviti orodja ter tehnologije, ki bodo zdravnikom omogočili napoved, oceno in preprečevanje nastanka ter napredovanja sladkorne bolezni tipa 1. Slovenijo v tem projektu zastopa Univerza v Ljubljani.

Kolar in Jenko-Kokalj (2012) poudarjata, da vrhunskih raziskav ni brez ustrezne raziskovalne infrastrukture, kar velja tudi za personalizirano medicino. Genomske raziskave zahtevajo analizo velikega števila bioloških vzorcev, zbranih v različnih biobankah. Pomemben korak k povezavi evropskih biobank, in s tem k izboljšanju dostopa do vzorcev, je bil storjen leta 2008 z ustanovitvijo evropskega infrastrukturnega projekta BBMRI, v katerega je vključenih 53 partnerjev iz 30 držav ter povezuje že 280 evropskih biobank, med drugimi tudi nevromišično biobanko Univerze v Ljubljani.

Na spletni strani Inštituta za anatomijo Medicinske fakultete v Ljubljani lahko v zavihku Predstavitev inštituta (b.l.) preberemo, da je tkivna banka živčnomišičnih bolezni Univerze v Ljubljani na Inštitutu za anatomijo. Biobanka je del evropske mreže biobank EuroBioBank, mednarodne mreže za redke bolezni, ki omogoča izmenjavo vzorcev med centri za obravnavo živčnomišičnih bolezni.

Kolar in Jenko-Kokalj (2012) navajata, da so genomske in sorodne raziskave v zadnjem desetletju ustvarile že skoraj neobvladljivo število podatkov, zbranih v različnih podatkovnih bazah. Medsebojno povezovanje teh baz, poenotenje programskih orodij in prost dostop do podatkov so postali neizogibni za nadaljnji razvoj personalizirane medicine. S tem namenom je bila leta 2006 ustanovljena Evropska infrastrukturna mreža za izmenjavo

bioloških podatkov (ELIXIR), v katero je trenutno vključenih 33 držav, med katerimi je tudi Slovenija.

Na spletni strani Onkološkega inštituta preberemo, da inštitut sodeluje predvsem v evropskih projektih (Mednarodni projekti, 2016). Projekti se navezujejo na nacionalne projekte in predstavljajo neposredno vez slovenske onkologije z evropskim raziskovalnim prostorom. Ti mednarodni projekti so:

- Evropski laboratorij za aplikacije pulznih električnih polj v biologiji in medicini;
- Tobacco control: namen projekta je izobraziti medicinske sestre o tem, kako pomagati kadilcem pri opuščanju kajenja, tudi bolnikom z diagnozo raka;
- DIETINT: randomizirana raziskava faze II terciarne preventive ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu s prehransko intervencijo;
- COST: cilj projekta je poglobljanje in razširjanje znanja ter dobrih praks o zaposljivosti bolnikov po uspešno zaključenem zdravljenju raka;
- RARECARENet: nadaljevanje projekta RARECARE s cilji posodobitve epidemiološke baze redkih rakov v Evropi, ugotovitve načina diagnoze in zdravljenja bolnikov z izbranimi redkimi raki. Cilji so tudi postaviti merila kakovosti za zdravstvene centre v Evropi, kjer zdravijo bolnike z redkim rakom, sestaviti klinične smernice za zdravljenje redkih rakov in vzpostaviti enoten evropski register za zelo redke rake;
- HIGHCARE: osnovni cilj projekta je proučiti, kako na izid zdravljenja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ter raka dojke vplivajo prognoza bolezni, zdravstvena obravnava in pridružene bolezni;
- EU-TOPIA: namen je razviti in izpopolniti matematični model naravnega poteka rakov debelega črevesa in danke, dojke in materničnega vratu, ki bo prilagojen posameznim evropskim državam, s čimer bo mogoče ocenjevati učinkovitost presejanja.

Slovenija sodeluje ali je sodelovala tudi pri projektih, ki se nanašajo na redke bolezni. Ti projekti so (Redke bolezni, 2016, str. 56):

- CONTICANET si prizadeva za harmonizacijo raziskovalni projektov na področju raka,
- EMSA-SG je študijska skupina, ki proučuje multiplo sistemsko atrofijo,
- MYELINET je evropsko združenje, ki proučuje redke bolezni, ki se nanašajo na mielin,
- PNSEURONET je evropska mreža paraneoplastičnih nevroloških sindromov,
- SARS/FLU VACCINE je program za razvoj cepiv za sars in gripo,
- EUROPLAN je evropski projekt za razvoj nacionalnih programov za redke bolezni,
- EURO CARE CF je evropski register za cistično fibrozo.

1.3 Diagnostika na področju personalizirane medicine

Jain (2015, str. 35–37) navaja, da bosta imeli za razumevanje molekularnih mehanizmov pri posameznih bolnikih molekularna diagnostika in uporaba diagnostičnih testiranj ključno vlogo pri zagotavljanju varnega ter učinkovitega zdravljenja mnogih bolezni. Diagnostika vpliva na 70 % odločitev v zdravstveni oskrbi. Personalizirana medicina bo omogočila uporabo nove generacije diagnostičnih testov, ki omogočajo vpogled na molekularno raven. Vloga molekularne diagnostike v personalizirani medicini zajema naslednje vidike (Jain, 2015, str. 35):

- zgodnje odkrivanje in izbira ustreznega zdravljenja, ki bo na osnovi molekularne diagnostike bolj varno in učinkovito,
- povezovanje molekularne diagnostike in terapevtikov,
- spremljanje zdravljenja in napovedovanje prognoze.

Vzporedno z dvema pomembnima komponentama personalizirane medicine – farmakogenetike in farmakogenomike, sta za personalizirano medicino pomembni dve vrsti testov (Jain, 2015, str. 35):

- farmakogenomski test je namenjen proučevanju interindividualnih razlik v genomu, polimorfizma posameznih nukleotidov, haplotipov markerjev ali sprememb v ekspresiji genov ali inaktivaciji, ki je lahko povezana s farmakološko vlogo in terapevtskim odzivom. V nekaterih primerih je vzorec sprememb pomembnejši za diagnozo kot sam biomarker;
- farmakogenetski test je namenjen študiju interindividualnih sprememb v zaporedju baz znotraj DNA, ki so povezane z absorpcijo in razpoložljivostjo učinkovin (farmakokinetiko), vključno s polimorfnimi spremembami v genih, ki kodirajo prenašalce, metabolne encime, receptorje in druge proteine.

1.3.1 Biološki označevalci

Fic, Peterlin Mašič in Sollner Dolenc (2013) navajajo, da so biološki označevalci biološki kazalniki ali napovedniki zdravja, bolezni ali zastrupitve, in so široko uporabni pri ugotavljanju etiologije bolezni, pri patofizioloških, farmakoloških ter toksikoloških procesih in v diagnostiki. V procesu raziskav in razvoja novih zdravil lahko s pomočjo ocenjenih bioloških označevalcev merimo učinkovitost zdravljenja in predvidimo neželene učinke zdravil. Biološki označevalci tako pripomorejo k razvoju zdravil, znižajo stroške in skrajšajo čas razvoja zdravila, pomagajo pri izbiri najboljših kandidatov za učinkovine, bolje napovejo učinkovitost ter varnost zdravila in odpirajo pot personalizirani medicini.

Amir-Aslani in Mangematin (2010) razlagata, da imajo biološki označevalci ali biomarkerji značilnost, ki jo lahko objektivno izmerimo in ovrednotimo. So pokazatelji normalnih bioloških ali bolezenskih procesov in tudi farmakološkega odziva na zdravljenje. Biomarkerji lahko kažejo celične lastnosti, metabolite (npr. sladkorji, lipidi in hormoni), razlike v molekulah, fizikalne lastnosti (npr. klinični simptomi) in se lahko določajo z meritvami, označevanjem, dokumentiranjem ter slikanjem.

Organizacija za ekonomsko sodelovanje in razvoj (v nadaljevanju OECD) ima na svoji spletni strani objavljen dokument o političnih vprašanjih glede razvoja in uporabe biomarkerjev v zdravstvu (Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health, 2011), ki ugotavlja, da je odkrivanje novih biomarkerjev vedno bolj povezano z napredki na področju tehnik molekularne biologije (analize DNA, RNA in proteinov). Lahko razlikujemo štiri tipe biomarkerjev (Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health, 2011, str. 9):

- genovski biomarkerji: temeljijo na analizi DNA profila, predvsem na analizi SNP, npr. na odkrivanju točnih variacij v genovski DNA;
- transkriptivni biomarkerji: temeljijo na analizi izražanja RNA;
- proteomski biomarkerji: temeljijo na analizi proteinov;
- metabolomni biomarkerji: temeljijo na analizi metabolitov.

Amir-Aslani in Mangematin (2010) ugotavljata, da bo prehod k personalizirani medicini odvisen od dokazov o koristnosti novih medicinskih preiskav, ki temeljijo na biomarkerjih, in o načinu, na katerega bodo te koristi predstavljene medicinski stroki. Za prehod na personalizirano medicino je bistven dostop do natančnih in zanesljivih informacij o genetiki ter biomarkerjih. Kljub dobro izbranim testom, ki temeljijo na dobrem razumevanju možnosti testiranja, je lahko klinična uporaba zelo omejena, če je test zahteven za uporabo v kliničnem okolju. Testi, ki so hitri, ponovljivi, enostavni za uporabo in razlago, imajo višjo možnost za uporabo. Večje povpraševanje je po testih, ki se lahko izvajajo v decentraliziranih laboratorijih, ali testih, ki se izvedejo takoj na mestu pregleda bolnika.

Jain (2015, str. 124, 125) navaja, da je FDA ustanovila konzorcij s člani farmacevtske industrije in akademiki, ki proučujejo, kako genetski biomarkerji prispevajo k odkrivanju resnih NŽU zdravil. Konzorcij ugotavlja, da imajo nekateri bolniki genetske predispozicije za resne NŽU na določena zdravila. Kljub temu nekateri proizvajalci zdravil teh informacij ne navajajo med temeljnimi značilnostmi zdravila. Glede omenjenega vprašanja bo FDA sodelovala tudi z Evropsko agencijo za zdravila (EMA).

1.3.2 Molekularne diagnostične tehnologije

Jain (2015, str. 36) navaja, da se molekularna diagnostika uporablja za genetsko testiranje in se bo lahko uporabljala tudi za genetsko presejanje velikih populacij. Kot dopolnilna metoda se uporablja tudi pri kliničnih študijah.

Molekularne diagnostične tehnologije, ki se uporabljajo v personalizirani medicini, so (Jain, 2015, str. 37):

- verižna reakcija s polimerazo (ang. *polymerase chain reaction*, v nadaljevanju PCR),
- tehnologija čipa in mikroploščice,
- nanodiagnostika,
- toksikogenomika,
- določanje genotipa pri polimorfizmu posameznega nukleotida,
- variacije v številu kopij (CNV),
- študije metilacije DNA,
- testi, ki temeljijo na izražanju genov,
- določanje zaporedja nukleotidov v DNA, npr. določanje sekvence celotnega genoma (angl. *whole genome sequencing*, WGS),
- citogenetika,
- metode, ki temeljijo na proteomu,
- diagnostika, ki temelji na mikroRNA,
- analize posameznih celic,
- molekularno slikanje in
- diagnostika na mestu oskrbe (angl. *point of care*, POC).

Jain (2015, str. 37, 44) navaja, da sta za personalizirano medicino najpomembnejši dve tehnologiji: določanje polimorfizmov posameznih nukleotidov in tehnika mikromreže/biočipa, angl. *microarray/biochip*. Biočip je širok termin, ki se nanaša na uporabo tehnologije mikročipov v molekularni biologiji in ga lahko opredelimo kot ploščice z izbranimi biomolekulami, ki so vezane na površino. DNA mikroploščica je hitra metoda za sekvenciranje in analiziranje genov. Mikroploščica je urejena razporeditev vzorcev. Velikost vzorca na ploščici je po navadi manj kot 200 µm v premeru. Test je sestavljen iz DNA sond na biočipih, instrumentov za rokovanje z vzorci, bralca poročevalskih molekul in analizatorja podatkov.

Jakka in Rossbach (2013) navajata, da predstavljajo nove diagnostične tehnologije, ki temeljijo na genomu, pomemben napredek na medicinskem področju preprečevanja bolezni v primerjavi s trenutnimi metodami. Pričakuje se kombinacija znanja genetike in kliničnega preučevanja za napredovanje na področju preventivne medicine ter posledično v prospektivni medicini. Diagnostika, ki temelji na biomarkerjih ima velik vpliv na terapevtska

in diagnostična sredstva. Koncept je znan pod pojmom teranostiki, angl. *theranostics*, in je zelo pomemben za razvoj zdravil ter prihodnost personalizirane medicine. Zdravila lahko glede na specifičnost razdelimo v tri skupine (Jakka & Rossbach, 2013):

- zdravila za bolnike z določenim fenotipom,
- zdravila za majhne in specifične skupine bolnikov,
- eno zdravilo za posameznega bolnika, kar je klasična in izvirna ideja personalizirane medicine ter pomeni razvoj tarčne terapije za vsakega posameznega bolnika.

Bošnjak (2012) v članku opredeli pojem teranostiki. To je izraz za integriran dostavno-diagnostični sistem. Nanoteranostiki so teranostiki nanometrskih velikosti in pomenijo novost pri zdravljenju bolezni. Glavne sestavine vsakega teranostika so diagnostična komponenta, zdravilna učinkovina in dostavni sistem. Prva omogoča neinvazivno spremljanje porazdeljevanja nanosistema v organizmu, vrednotenje nalaganja na tarčnem mestu in spremljanje sproščanja vgrajenih učinkovin. Diagnostična oziroma kontrastna sredstva za *in vivo* slikanje so lahko optično aktivne majhne molekule, kovine ali kovinski oksidi, ultrazvočna kontrastna sredstva ali radionuklidi. Zdravilna učinkovina je vezana na nanodostavni sistem in se na tarčnem mestu v organizmu sprosti spontano ali pod vplivom različnih dražljajev. Dostavni sistem omogoča vgrajevanje diagnostika in učinkovine. Danes potekajo intenzivne raziskave predvsem o uporabi nanoteranostikov za zdravljenje raka, v prihodnje pa veliko obetajo tudi pri zdravljenju številnih drugih bolezni.

Jakka in Rossbach (2013) navajata, da koncept personalizirane medicine ne obeta samo izboljšanja življenja bolnikov in povišanja kakovosti klinične prakse ter tarčnega zdravljenja, temveč tudi nižje stroške zdravstvenega varstva preko zgodnjega odkrivanja, preventive, natančne ocene tveganja in učinkovitosti pri oskrbi bolnikov. Poročilo OECD navaja, da stroški za zdravstveno varstvo v nekaterih razvitih državah znašajo od 10 do 18 % BDP in še naraščajo. Osebna medicina uporablja najnovejše genomske tehnologije, številne medicinske podatke, banke tkiv in krvi ter klinično znanje, ki bo klinikam in plačnikom omogočilo prilagoditev zdravljenja posamezniku. Tako se znižajo stroški, povezani z neučinkovitim zdravljenjem. Ključna komponenta personalizirane medicine so zdravila, ki učinkujejo preko tarč, rezultati zdravljenja in diagnostični testi, ki kliničnim zdravnikom omogočajo ločevanje na odzivne ter neodzivne bolnike.

Jakka in Rossbach (2013) ugotavljata, da se personalizirani pristop v medicini sooča z dvema glavnima težavama: kompleksna biologija in kompleksna ekonomija. Poti, ki so vključene v bolezenskih stanjih, še niso poznane, večina tarčnih zdravil je dragih. Kot rezultat vseh trenutnih poskusov za uvajanje koncepta personaliziranega zdravstvenega varstva v klinike postaja personalizirana medicina participatorna in to vključuje bolnikovo odločitev o njegovem lastnem zdravlju. Takšen model zahteva učinkovita orodja za upravljanje velikih količin osebnih podatkov. Ta pristop je poznan kot P4 medicina: napovedna/prediktivna,

preventivna, personalizirana in participatorna medicina (angl. *predictive, preventive, personalized and participatory*). P4 medicina opisuje sistemski pristop k medicini, ki vključuje prej omenjene štiri vidike in številne dejavnike, potrebne za takšen razvoj. Ti dejavniki so (Jakka & Rossbach, 2013):

- medicina mora temeljiti na znanju, informatiki;
- sistemski pristopi so neločljivo povezani s proučevanjem izjemno kompleksnih bolezni;
- nove matematične in računalniške metode bodo dopuščale analizo ogromne količine podatkov, povezanih s posameznim bolnikom.

Martinez de Lecea (2012) opredeli izzive pri uvajanju personalizirane medicine. Ti izzivi so znanstveni: slabo razumevanje osnovnih poti in molekularnih mrež pri različnih, predvsem kompleksnih boleznih, pomanjkanje biomarkerjev, povezanih s posameznimi boleznimi, ter praktični izziv – pomanjkanje orodij, ki bi pospešila obdelavo ogromne količine klinično pomembnih podatkov in pomanjkanje ustreznih orodij za dostopanje in uporabo obstoječih podatkov.

1.4 Zdravljenje, ki temelji na personalizirani medicini

Rožman in Jež (2010) navajata, da je personalizirana medicina koncept obravnave bolnika po njegovih individualnih značilnostih.

Marc (2011) je mnenja, da lahko s pomočjo farmakogenetskega testiranja dobro napovemo odziv posameznika na zdravilo. Z dodatnim korakom, ko to genetsko informacijo vključimo v nadaljnje ukrepanje in odmerik prilagodimo posamezniku, pa že vstopimo v posamezniku prilagojeno zdravljenje, kar je del personalizirane medicine.

Jain (2012, str. 189) meni, da so bile zgodovinsko gledano transfuzija krvi in presaditve organov prve oblike personaliziranega zdravljenja, saj so bile načrtovane po meri posameznika. Nekatere oblike celične terapije, pri katerih se uporabljajo bolnikove lastne celice, štejejo za personalizirano zdravljenje, zlasti cepiva, pripravljena na podlagi tumorskih celic posameznega bolnika. V novejšem času lahko človeški rekombinantni proteini zagotovijo personalizacijo zdravljenja. Število zdravil, ki temeljijo na biotehnologiji, se z njihovo uporabo za namene personaliziranega zdravljenja v medicinski praksi povečuje.

1.4.1 Farmakogenetika in farmakogenomika

Jain (2015, str. 99) navaja, da je bil izraz farmakogenetika priznan v farmakologiji že pred genomsko dobo. Farmakogenetika proučuje vpliv genetskih dejavnikov na delovanje zdravilnih učinkovin, medtem ko farmakogenomika proučuje genetske vzroke za bolezni. Farmakogenetika proučuje povezavo med posameznikovim genotipom in njegovimi

možnostmi za metabolizem učinkovin. Farmakološki učinek zdravil je odvisen od farmakodinamike (interakcija učinkovine s tarčo na mestu delovanja) in farmakokinetike (absorpcije, porazdelitve, metabolizma in eliminacije zdravilnih učinkovin).

Jain (2015, str. 102) navaja, da obstaja več kot 30 družin encimov, ki metabolizirajo zdravilne učinkovine. Vse družine imajo genetske različice, od katerih se številne kažejo v funkcionalnih spremembah proteinov, ki jih kodirajo. Metabolne encime lahko razdelimo v encime faze I in faze II. V fazi I potekajo v glavnem oksidacije, v fazi II pa konjugacije hidrofilnih skupin.

Marc (2011) ugotavlja, da klinični farmacevti in zdravniki že dolgo vedo, da teorija »*One fits all*« ne vzdrži več. Po aplikaciji enakega odmerka iste učinkovine različnim posameznikom je lahko odziv (reakcija) na zdravilo zelo različen. Odziv je lahko pretiran in povezan tudi s hujšimi neželenimi učinki (NŽU), ali pa premajhen, in so farmakološki učinki zdravila prešibki. Oboje se lahko konča z dodatnimi kliničnimi zapleti, kar poslabša stanje bolnika in zviša stroške zdravljenja.

Lazarou, Pomeranz in Corey (1998) navajajo, da v ZDA vsako leto zaradi NŽU umre okoli 106.000 bolnikov, pri dodatnih 2,2 milijona bolnikov pa se pojavljajo resni NŽU.

Marc (2011) razlaga, da je različen odziv na zdravilno učinkovino (v nadaljevanju ZU) posledica številnih dejavnikov, pri čemer eni izhajajo iz lastnosti organizma, drugi pa iz lastnosti zdravila. Številne od teh dejavnikov že dolgo poznamo in dobro vemo, da učinke apliciranega zdravila določajo npr. telesna teža, kajenje, jetrna funkcija, delovanje ledvic, fizična aktivnost, prehrana, po drugi strani pa npr. fizikalno-kemične lastnosti učinkovine in interakcije z drugimi učinkovinami. Genetske dejavnike, ki spreminjajo odziv posameznika na ZU, bi lahko uvrstili v prvo skupino. Farmakogenomika je opredeljena kot področje medicinske genetike, ki išče in preučuje tiste genetske spremembe na ravni DNA ter RNA, ki oblikujejo odziv posameznika na zdravilno učinkovino. Farmakogenetika je podpodročje farmakogenomike, ki se ukvarja s spremembami DNA in z njihovim vplivom na odziv organizma na ZU. V nasprotju z drugimi dejavniki se DNA tekom življenja ne spreminja, morebitne spremembe lahko odkrijemo že v mladosti. S pomočjo farmakogenetskega testiranja, pri katerem dokazujemo prisotnost/odsotnost rizičnih mutacij DNA pred uvedbo nove terapije, lahko zelo dobro napovemo odziv posameznika (in NŽU) na aplicirano ZU. Z dodatnim korakom, ko to genetsko informacijo vključimo v nadaljnje ukrepanje in prilagodimo odmerek posamezniku, pa že vstopimo v »posamezniku prilagojeno zdravljenje« oz. individualizirano terapijo, ki je že del personalizirane farmacije ter širše medicine.

Kalow (1995) opisuje, da začetki farmakogenomike segajo v petdeseta leta 20. stoletja, ko so prvič povezali (ne)specifični odziv bolnika na zdravilo s spremenjeno aktivnostjo

encimov, npr. pojav hemolize po aplikaciji primakina, kar je bilo povezano z znižano aktivnostjo glukoza-6-fosfat dehidrogenaze in podaljšano delovanje suksinilholina ob zmanjšani aktivnosti plazemske pseudoholinesteraze, kar je vodilo v daljšo paralizo mišic in apnejo.

Lazarou, Pomeranz in Corey (1998) opisujejo, da je nemški zdravnik F. Vogel kot prvi leta 1959 opredelil pojem farmakogenetike kot dedno pogojene razlike v delovanju zdravil, vzrok tega pa je pripisal genetskemu polimorfizmu. V 60. letih je Elliot Vesell s študijo na dvojčkih dokazal, da je genetski vpliv na delovanje zdravil precejšnji. Šele leta 1977 je bil objavljen članek, v katerem so dokazali vpliv genetskega polimorfizma v genu za citokrom-oksido 2D6 (Cyp2D6) in oksidacijo sparteina ter njegovo učinkovitostjo. Kasneje je bilo opisanih še precej primerov genetskega vpliva na delovanje zdravil, popolnoma nove možnosti pa so se na področju farmakogenetike odprle z razkritjem človeškega genoma v letu 2000.

Kalow, Tang in Endrenly (1998) navajajo, da je najboljši dokaz obstoja genetskega vpliva, ki oblikuje odziv na ZU, velika variabilnost v odzivih med posamezniki v izbrani populaciji v primerjavi z relativno majhno variabilnostjo v odzivih na isto ZU pri enem posamezniku. Na ta način so ocenili, da genetika pri odzivu na ZU dosega 30–95 % vpliv.

Marc (2011) v članku razlaga, da odgovornost za genetske vplive večinoma nosijo polimorfizmi enega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) in mutacije. Natančnejši pogled v genetske spremembe pokaže, da gre večinoma za genetske spremembe proteinov, vključenih v sistem ADME (absorpcija, distribucija, metabolizem in izločanje). To so lahko mutacije v genih, ki kodirajo transportne proteine ali receptorje na tarčnih celicah, največkrat pa gre za mutacije v genih za presnovne encime. Genetske spremembe, ki oblikujejo odziv posameznika na zdravilo, so lahko prisotne na ravni DNA ali RNA ali na proteinski ravni. Posebno močan vpliv imajo genetske spremembe pri zdravljenju z novjšimi tarčnimi zdravilnimi učinkovinami. Pri teh moramo izmeriti izražanje genov, ki kodirajo antigene, vezavna mesta za monoklonska protitelesa. Na ta način z genetskim ali proteinskim testom ugotovimo, ali je aplikacija biološkega zdravila sploh smiselna.

Možna mesta genetskih sprememb, ki lahko spremenijo učinkovitost zdravil, so genetske spremembe v (Marc, 2011):

- prenašalnih proteinih,
- tarčnih proteinih in
- presnovnih encimih.

1.4.1.1 Genetske spremembe v prenašalnih proteinih

Evans in McLeod (2003) razlagata, da lahko mutacije v prenašalnih proteinih motijo absorpcijo, porazdeljevanje in dostavo ZU do tarčnih celic oziroma organov, pa tudi eliminacijo ZU iz telesa. Od teh proteinov so največ preučevali P-glikoprotein oz. gen, ki ga kodira, tj. gen ABCB1, ki je gen odpornosti proti več učinkovinam (angl. *multi drug resistant gene*). Glavna naloga P-glikoproteina je prenos snovi iz celic, npr. protitumornih učinkovin, imunosupresivov, kardiotoničnih glikozidov, glukokortikoidov, tudi bilirubina in številnih drugih ZU. Odgovoren je za izločanje metabolitov ZU iz jeter v žolč, črevo in urin.

Matheny, Lamb, Brouwer in Pollack (2001) opisujejo, da se P-glikoprotein nahaja tudi v hematoencefalni barieri in preprečuje kopičenje zdravil v centralni živčni sistem (v nadaljevanju CŽS). Ugotovili so, da se pri zdravljenju s kemoterapevtiki poveča izražanje P-glikoproteina v tumorskih celicah, kar vodi do povečanega prenosa citostatika iz celice in zmanjšanja koncentracije na mestu delovanja. V končni fazi se to kaže kot odpornost tumorja na večje število citostatikov (angl. *multi drug resistant tumor*). Zanimiv primer iz te skupine je tudi organski anionski transporter OATP1B1 oz. njegov gen SLCO1B1. Genetske spremembe v tem genu vplivajo npr. na zniževanje LDL holesterola pri zdravljenju s simvastatinom.

1.4.1.2 Genetske spremembe v tarčnih proteinih

Marc (2011) navaja, da so tarčni proteini največkrat receptorji na celičnih membranah, v novjšem času pa odkrivamo tudi signalne molekule znotraj celice. Spremembe v nukleotidnem zaporedju genov, ki kodirajo te proteine, lahko vodijo do sprememb v strukturi in funkciji receptorskih ter signalnih proteinov in zmotijo prenos signalov v celici. Posledica tega je indukcija ali inhibicija izražanja genov za efektorske proteine, ki so povezani s kliničnimi učinki ZU. Najbolj poznani primeri receptorjev so (Ingelman-Sundberg, 2001):

- serotoninški 5-HT_{2A} receptorji, kjer so poročali o povezavi med polimorfizmom His524Tyr in kliničnim odzivom bolnikov s shizofrenijo na klopazin. Med bolniki, ki ne odgovarjajo na zdravljenje s klopazinom, se je na mestu 524 pogosteje izražal tirozin (Tyr);
- opioidni μ -receptorji, preko katerih se izražajo učinki opiatov, kot so evforija, toleranca in odvisnost. Opazili so funkcionalni polimorfizem Ser268Pro, ki močno ovira prenos signalov in predstavlja novo možnost povezave z zasvojenostjo;
- β ₂-adrenergični receptorji, pri katerih zaradi spremembe receptorja pride do slabše vezave β ₂-agonistov in do motenj v prenosu signalov, kar vodi do manjše venodilatacije;
- arahidonat 5-lipoksigenaza (ALOX5), kjer se zaradi spremembe vezavnega mesta za transkripcijski faktor SP-1 zmanjša izražanje gena ALOX5 in posledično odzivnost bolnikov na delovanje levkotrienskih antagonistov (učinkovina montelukast);

- angiotenzinska konvertaza, kjer pride do spremenjenega odziva bolnikov na zdravljenje z ACE inhibitorji.

Lieberman (2009) opisuje receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), kjer pride zaradi mutacij do povečanega izražanja tega receptorja na malignih celicah različnih tumorjev. Aplikacija cetuximaba, monoklonskega protitelesa, ki se kompetitivno veže na EGFR, je torej smiselna le pri EGFR+ vrstah tumorjev.

Dulucq in Krajinovic (2009) opisujeta encim Bcr-Abl tirozinska kinaza, ki nastane po tem, ko se del kromosoma 9 zamenja z delčkom kromosoma 22 (nastane Ph-kromosom) in se pri tem združita dva gena, BCR in ABL. Novo nastali fuzijski gen BcrAbl kodira protein, ki ima tirozinkinazno aktivnost in je vzrok za nekontrolirano ter invazivno rast mieloičnih celic pri levkemiji. Pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo je zato zdravljenje z inhibitorji tirozinske kinaze (npr. imatinib) smiselno le, če je predhodno dokazana prisotnost Ph kromosoma (Ph⁺ KML).

1.4.1.3 Genetske spremembe v presnovnih encimih

Mutschler in Derendorf (1995) opisujeta, da so prav geni za presnovne encime, ki sodelujejo v presnovi oziroma biotransformaciji ZU na področju farmakogenetike, najbolj raziskani. Podatki kažejo, da naj bi pri biotransformaciji ZU v telesu sodelovalo preko 30 družin encimov in v raziskavi, kjer so preučevali presnovo 315 ZU, so dokazali, da se jih 56 % presnavlja z encimi iz družine citokrom P450.

Marc (2011) navaja, da so med presnovnimi encimi trenutno najbolj raziskani encimi iz superdružine citokromov P-450. Po svojem delovanju so to monooksidaze in sodelujejo pri presnovi ZU, sintezi holesterola, steroidov itd. Družina šteje 57 encimov, kot farmakogenetsko najpomembnejše pa bi lahko izpostavili (Marc, 2011):

- poddružino encimov CYP3A, ki je odgovorna za presnovo skoraj 50 % vseh ZU, npr.: eritromicina (antibiotik), ciklosporina (imunosupresiv), lidokaina (lokalni anestetik), nifedipina (Ca-antagonist), tamoksifena (citostatik) itd.;
- CYP2D6, ki sodeluje pri presnovi 20–25 % ZU in presnavlja nekatere antiaritmike (amiodaron, spartein, enkainid ...), antidepresive (imipramin, desipramin, amitriptilin, klomipramin), zaviralce β -adrenergičnih receptorjev (proplanolol, timolol, metoprolol), nevroleptike (perfenazin, tioridazin) ter kodein (antitusik);
- CYP2C19, ki je vpleten v presnovo amitriptilina, nekaterih barbituratov, citaloprama, klomipramina, diazepama, imipramina, zaviralcev protonske črpalke (omeprazol) in β -blokatorjev (proplanolola);
- CYP2C9, ki presnavlja nekatere antiepileptike (fenitoin), peroralne antidiabetike (tolbutamid), antagonist angiotenzina II (losartan) in S-varfarin.

Marc (2011) razlaga, da so genetske spremembe dokaj enostavne kemijske spremembe molekule DNA. Dovolj je že zamenjava enega nukleotida v verigi z več kot tremi milijardami nukleotidov (točkovne mutacije, SNP). S sodobnimi molekularno-biološkimi metodami tudi te najmanjše genetske spremembe dokaj enostavno, natančno in točno detektiramo. Težava je, ker iz genetskih sprememb ne moremo napovedovati spremembe v delovanju genskega produkta, tj. delovanja mutiranega proteina. Če so genetske spremembe večje (npr. delecija večjih regij ali celotnega gena), je to nekoliko lažje. Vsekakor je treba *in vitro*, na koncu pa tudi *in vivo* potrditi vpliv mutacij na proteinski ravni, s čimer se ukvarja funkcionalna genomika. Na področju farmakogenetike se spremenjena funkcija mutiranih presnovnih encimov odraža s pospešeno ali upočasnjeno presnovo ZU. Glede na to lahko bolnike razvrstimo v štiri skupine (Marc, 2011):

- hitri presnovniki (angl. *rapid metabolizers*, v nadaljevanju RM),
- zelo hitri presnovniki (angl. *ultra-rapid metabolizers*, v nadaljevanju URM),
- normalni presnovniki (angl. *extensive metabolizers*) in
- počasni presnovniki (angl. *poor metabolizers*, v nadaljevanju PM).

Ingelman-Sundberg, Oscarson in McLellan (1999) navajajo, da se hitro oz. izjemno hitro presnavljanje ZU pojavlja pri ljudeh, pri katerih mutacije ali SNP v genih za presnovne encime povečajo aktivnost in/ali količino encima v celicah. ZU se presnavljajo hitreje kot običajno, zato terapevtske plazemske koncentracije pri običajnih odmerkih niso dosežene. Fenomen URM so prvič opazili pri bolnikih, pri katerih so bili potrebni trikrat večji odmerki nortriptilina za doseganje ustreznih plazemskih koncentracij zdravila. Hitrost presnavljanja nortriptilina je odvisna od števila kopij CYP2D6 gena na alelu. URM, ki so prejeli visoke odmerke kodeina, so zaradi izjemno hitre pretvorbe le-tega v morfin doživeli hude abdominalne bolečine, kar je značilen neželeni učinek morfina.

Posamezniki iz skupine normalnih presnovnikov presnavljajo zdravilo v običajnem obsegu in z običajno hitrostjo (Marc, 2011).

Linder, Prough in Valdes (1997) navajajo, da večina genetskih sprememb v presnovnih encimih vodi v zmanjšane encimske aktivnosti in upočasnjeno presnovo ZU. To rezultira v zvišanih plazemskih koncentracijah in podaljšanem delovanju ZU ter seveda v povečani nevarnosti pojava NŽU, zlasti pri zdravilih z majhno terapevtsko širino. Pri tricikličnih antidepressivih se pri počasnih presnovnikih lahko pojavijo neželeni učinki, kot so suha usta, hipotenzija, sedacija, tremor in v nekaterih primerih tudi življenje ogrožujoča kardiotsičnost.

Ingelman-Sundberg, Oscarson in McLellan (1999) navajajo, da poleg večje možnosti za pojav neželenih učinkov obstaja tudi možnost za zmanjšano učinkovitost zdravil, ki jih

jemljemo v obliki predzdravil in ki za svojo aktivacijo potrebujejo presnovni encim. Primer je zaradi mutacije zmanjšana aktivnost CYP2D6, ki zmanjša analgetični učinek tramadola.

Farmakogenomika pomeni uporabo sekvence DNA in genomskih informacij pri obravnavi bolnikov ter sprejemanju odločitev o zdravljenju. Genska sekvenca in genomske informacije se lahko nanašajo na gostitelja ali patogena. Farmakogenomika bo vplivala na vse stopnje razvoja zdravil – od odkritja do kliničnih testiranj. Uporabljala se bo za številne terapevtske produkte, kot so bioenžiniring proteinov, celična terapija, antisense terapija in genska terapija (Jain, 2015).

1.4.2 Biološke terapije in tarčno zdravljenje

Zakon o zdravilih (Ur.l. RS, št. 17/14) v 6. členu opredeljuje biološko zdravilo. Biološko zdravilo je tisto, ki kot učinkovino vsebuje biološko snov ali snov, pridobljeno s postopkom, ki vključuje biološke sisteme. Biološka snov je tista, ki je pridobljena iz biološkega vira ali z uporabo le-tega, in ki za določitev kakovosti potrebuje kombinacijo fizikalno-kemijskega ter biološkega preskušanja, skupaj s postopkom izdelave in z nadzorom nad njim. To so, na primer, zdravila, izdelana z biološkim ali biotehnološkim postopkom, vključno s celičnimi kulturami in tehnologijo rekombinantne DNA, zdravila iz krvi ter plazme, imunološka zdravila in podobno.

Dragoš, Germovnik in Abazovič (2013, str. 2) razlagajo, da pojem biološkega zdravila v širšem pomenu zajema vse učinkovine biološkega izvora. V grobem biološka zdravila delimo na (Dragoš et al., 2013, str. 2):

- tradicionalna biološka zdravila, pridobljena z izolacijo iz rastlin, živali in človeške krvi ter s klasično biotehnologijo (antibiotiki, steroidi);
- sodobna biološka zdravila, pridobljena s pomočjo rekombinantne DNA, moderne celične biologije in kemijske sinteze na trdnih nosilcih (del monoklonskih protiteles, rekombinantna biološka zdravila).

Dragoš et al. (2013, str. 2, 3) navajajo, da večino sodobnih bioloških zdravil uvrščamo med rekombinantna biološka zdravila, ki jim pravimo tudi biotehnološka zdravila (eritropoetin, inzulini, interferoni, interleukini, rastni dejavniki, rekombinantna monoklonska protitelesa in encimi). Biološka zdravila se zelo razlikujejo od klasičnih. Zanje je značilno, da gre za velike molekule z bolj zapleteno tridimenzionalno zgradbo, ki določa, ali bo zdravilo delovalo ali ne. Pri bioloških zdravilih deluje samo ena struktura (nativna), pri klasičnih pa ni tako. V nasprotju s sintezo klasičnih zdravilnih učinkovin, potrebujemo za sintezo biološke učinkovine žive organizme oziroma mikroorganizme (E. Coli, sesalske celice, kvasovke, transgene rastline in živali).

Kos (2009) navaja, da so rekombinantna zdravila na začetku izražali in proizvajali predvsem v bakteriji *Escherichia coli*, danes pa se vse bolj uporabljajo različne celične linije sesalcev, ki omogočajo pridobivanje tudi bolj kompleksnih bioloških učinkovin. Na tržišču se pojavljajo biološka zdravila druge in tretje generacije z izboljšanimi farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi lastnostmi, pojavila pa so se tudi primerljiva zdravila, ki bodo nedvomno znižala ceno zdravljenja, ki je ena glavnih slabosti pri uporabi bioloških zdravil. Pri tem moramo zelo paziti tudi na proces izdelave, saj je njegova ponovljivost odvisna od obvladljivosti vseh stopenj procesa proizvodnje. Ta pa določa, ali bo imela biološka učinkovina želeno zgradbo in bo delovala tako, kot smo predvideli (Dragoš et al., 2013, str. 2, 3).

Štrukelj in Kos (2007) navajata, da je prvo biotehnološko zdravilo na svetu odobril Ameriški vladni urad za prehrano in zdravila (FDA) leta 1982, in sicer je bil to rekombinantni človeški inzulin (Humulin®), temu pa je sledil razvoj novih bioloških učinkovin za različne bolezni, med katerimi je bil prvi rekombinantni rastni hormon. Inzulin je bil tudi prva beljakovina, ki so jo leta 1978 ustvarili z metodo rekombinantne DNA.

Dragoš et al. (2013, str. 2, 3) razlagajo, da so biološka zdravila proteini, ki po vnosu v telo delujejo različno. Lahko posnemajo delovanje telesu lastnih beljakovin in tako nadomeščajo njihovo pomanjkanje, na primer pri sladkorni bolezni, slabokrvnosti ali na splošno pri pomanjkanju katere koli beljakovine. Če vzamemo kot primer sladkorno bolezen tipa I, telo ne ustvarja dovolj inzulina, zato ga je treba dodatno vnašati, da preprečimo nastanek hiperglikemije. Pri sladkorni bolezni tipa II pa rekombinantni inzulin dodajamo zaradi neodzivnosti inzulinskih receptorjev; največ rekombinantnega inzulina namenimo za to zdravljenje.

Štrukelj in Kos (2007) ugotavljata, da se sladkorna bolezen (predvsem tipa II) širi s pandemično razsežnostjo, poleg tega pa običajno bolnik prejema inzulin doživljenjsko. Zato so že nekaj let po uvedbi rekombinantnega inzulina začeli z izboljšavami na osnovni molekuli. Tako so ustvarili celo vrsto rekombinantnih inzulinov druge generacije, ki se razlikujejo po času delovanja. Hitro delujoči inzulin je inzulin LisPro, ki so ga pridobili z zamenjavo nukleotidov, ki kodirajo za lizin in prolin v genu za inzulin, ali pa inzulin aspart. Dolgodelujoči inzulin detemir ima na aminokislino lizin na mestu B29 pripeto maščobno miristinsko kislino. Kot lipoprotein se veže na serumski albumin in se počasneje sprošča, zato deluje dolgo trajno. Še večji prodajni uspeh so dosegli z gensko modifikacijo pri inzulinu glargin, kjer so kot glavno spremembo uvedli dva tripleta nukleotidov, ki kodirajo arginin. S tem so dosegli, da je molekula pridobila bazični del in pri fiziološkem pH slabše disociira v monomerno obliko, zato deluje kot dolgodelujoči inzulin. V fazi razvoja so lipopolietilenglikol-inzulinske različice.

Biološka zdravila delujejo tudi kot zaviralci škodljivih beljakovin ali celic v organizmu, ki lahko povzročajo hude bolezni. Tako delujejo zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje rakavih obolenj ali za upočasnitev širjenja raka, pa tudi pri kronični vnetni črevesni bolezni, revmatoidnem artritisu in luskavici. To so monoklonska protitelesa, ki se po vnosu v telo vežejo na »škodljive« beljakovine ali celice, zaradi česar jih imunski sistem prepozna kot tujek, jih razgradi in uniči. S tem se iz telesa odstrani eden od vzrokov za rast rakavega tkiva, prav tako pa se odstranijo beljakovine, ki povzročajo vnetja. Monoklonsko protitelo tako samo označi beljakovino oziroma rakavo celico, da jo imunski sistem organizma lažje prepozna (Dragoš et al., 2013, str. 4).

Štrukelj in Kos (2007) razlagata, da so biološke zdravilne učinkovine, kot so proteini, peptidi ali genski segmenti, relativno neoptimalna zdravila, saj so občutljive na delovanje različnih encimov v telesu, hitro denaturirajo pri povišanih temperaturah, v prisotnosti topil ali nizke vrednosti pH, zato jih razen nekaj izjem ne moremo aplicirati peroralno. Veliko večino bioloških zdravil tako dajemo parenteralno, vendar tudi po tej poti hitro zapadejo metabolnim procesom. Z namenom izboljšanja farmakokinetike in farmakodinamičnih lastnosti se proizvajalci trudijo pripraviti izboljšane različice osnovnih bioloških zdravil, ki naj bi bila taka, kot jih izdeluje človeški organizem. Take učinkovine, ki imajo identično strukturo kot naravni človeški proteini, imenujemo biološke učinkovine prve generacije. Če pa osnovno molekulo nekoliko spremenimo, kar lahko naredimo na genski ravni ali posttranslacijsko (na protein pripnemo maščobne verige ali polietilenglikol), dobimo biološka zdravila druge ali celo tretje generacije.

Dragoš et al. (2013, str. 6) navajajo, da je bistvena prednost bioloških zdravil pred klasičnimi specifičnost delovanja, saj so bolj usmerjena proti svoji terapevtski tarči. Poleg tega imajo še nekatere druge prednosti, kot so (Dragoš et al., 2013, str. 6):

- za njihovo pripravo ne potrebujemo človeških tkiv, organov in celic, ki jih zelo primanjkuje;
- ni tveganja, da bi poleg zdravilne učinkovine iz tkiv oziroma organov izolirali še prione, viruse, bakterije, ki bi lahko povzročili okužbe;
- lahko izdelamo neomejene količine biološke učinkovine, enake človeški, ki je zaradi omejenih naravnih virov ni mogoče pridobiti dovolj, ali pa je njeno pridobivanje etično sporno;
- pripravimo lahko izboljšane oblike biološke učinkovine, ki ima daljše in še bolj specifično delovanje ter manj neželenih učinkov.

Kocbek (2015, str. 52) navaja, da sodobna molekulska orodja in biotehnološki pristopi omogočajo načrtovanje in pripravo specifičnih biomakromolekul, ki se vežejo na tarčne molekule (receptorje, encime, RNA, DNA) in v biološkem okolju sprožijo specifične odzive. Tak pristop teoretično omogoča načrtovanje zdravil za zdravljenje katerekoli bolezni, če le

poznamo tarčno mesto oz. prijemališče delovanja. Na modelnih *in vitro* sistemih so take biološke makromolekule dokazano visoko učinkovite, medtem ko *in vivo* raziskave pogosto ne potrdijo njihovega velikega terapevtskega potenciala. Šele razvoj ustreznih formulacij in dostavnih sistemov za *in vitro* obetavne biomakromolekule lahko le-te spremeni v terapevtsko visoko učinkovita biološka zdravila.

Lečnik Wallas (2014) navaja, da tarčna zdravila, za razliko od citostatikov, ki neselektivno delujejo na vse celice, delujejo na točno določeno tarčo v celici, ki naj bi bila prisotna samo v rakavih celicah. Zato so zlasti v začetku njihovega razvoja upali, da tovrstna zdravila ne bodo poškodovala normalnih celic in ne bodo imela neželenih učinkov. Žal se je v praksi izkazalo, da tudi tarčna zdravila niso povsem selektivna, poškodujejo tudi zdrave celice, ki imajo očitno prisotne enake tarče, in povzročajo neželene učinke. Kljub temu pa so tarčna zdravila veliko bolj usmerjena protirakava zdravila od citostatikov in zato tudi bolj učinkovita. Seveda samo pri bolnikih, katerih tumor oziroma rakave celice imajo izraženo tarčo. Najbolj pogoste tarče so receptorji za rastne dejavnike na membrani celic ali pa členi različnih signalnih poti v celici. Za učinkovito zdravljenje s tarčnimi zdravili potrebujemo poleg učinkovitega in ustrezno izdelanega tarčnega zdravila tudi zanesljivo in dobro določeno tarčo. Izjemnega pomena je kontrola kakovosti laboratorijev, ki določajo molekularne tarče v vsakodnevni praksi in oskrbi bolnikov.

Biološka zdravila lahko delimo glede na mehanizem delovanja, mehanizem nastanka in kemijske značilnosti zdravilnih učinkovin.

1.4.2.1 Humane rekombinantne beljakovine

Jain (2015, str. 189) ugotavlja, da obstajajo številne terapevtske beljakovine, odobrene za klinično uporabo, še veliko več pa je takih, ki so predmet predkliničnih študij in kliničnih preizkušanj na ljudeh. Večina teh je humanih ali »humaniziranih« rekombinantnih molekul. Praktično vse terapevtske beljakovine izzovejo določen imunski odziv, ki v nekaterih primerih lahko privede do potencialno resnih NŽU. Zato se zdravniki, proizvajalci in regulatorne agencije ukvarjajo z imunogenostjo terapevtskih beljakovin. Da bi ocenili imunogenost teh molekul, so potrebni ustrezno odkrivanje, kvantifikacija in karakterizacija imunskega odziva. Na podlagi imunskega odziva na terapevtske beljakovine na klasičnih živalskih vzorcih, razen v redkih primerih, ni bilo mogoče napovedati odziva pri ljudeh. V zadnjih letih je bil dosežen velik napredek v razvoju računalniških metod za napovedovanje epitopov beljakovinskih molekul, ki lahko potencialno izzovejo imunski odziv pri prejemniku. Taka orodja se že uporabljajo pri razvoju terapevtskih beljakovin. Drugi način proteinske terapije je *in vivo* proizvodnja beljakovin iz gensko pridobljenih celic, kjer se vnos beljakovin lahko prilagodi potrebam bolnika ter *in vivo* proizvodnji, nadziran vnos pa lahko zmanjša neželene učinke.

1.4.2.2 Terapevtska monoklonska protitelesa

Kos (2015, str. 16) navaja, da so protitelesa ali imunoglobulini (v nadaljevanju Ig) del humoralnega imunskega sistema sesalcev. So glikozirani globularni proteini iz naddružine Ig z molekulsko maso, večjo od 150 kDa (kilo Daltonov). Molekule Ig se razlikujejo po zgradbi, lastnostih in zaščitni vlogi pri obrambi organizma. Protitelesa so sestavljena iz štirih polipeptidnih verig, dveh težkih in dveh lahkih, ki so med seboj kovalentno povezane z disulfidnimi vezmi. Protitelesa izločajo diferencirani limfociti B, vsak klon aktiviranega limfocita B pa ustvarja le eno vrsto protiteles.

Jain (2015, str. 189) navaja, da so v primerjavi z nizkomolekularnimi zdravili protitelesa zelo specifična in manj verjetno povzročajo toksičnost. Peroralna nizkomolekularna zdravila imajo veliko tarč, delujejo lahko tudi hepatotoksično in so udeležena v interakcijah z drugimi zdravili. Vplivajo lahko na citokrom P-450. Gledano samo z vidika varnosti, so protitelesa izredno privlačna. Zasnovati jih je mogoče tako, da so zelo specifična, z visoko afiniteto za tarčo. Protitelesa so več desetletij obravnavali kot idealne molekule za zdravljenje raka. Genski inženiring za proizvodnjo himernih ali humaniziranih monoklonskih protiteles (HMAbs) je močno povečal njihovo uporabnost v zdravljenju z molekularnimi tarčami. Številne molekularno-biološke in imunološke raziskave razkrivajo sposobnost tarčnega usmerjanja imunskega sistema gostitelja ter bioloških mehanizmov tumorskih celic za bolj specifičen protitumorski učinek. Rezultati številnih temeljnih, kliničnih in translacijskih raziskav lahko privedejo do bolj individualiziranih strategij zdravljenja z uporabo zdravil, ki so usmerjena na specifične genske in imunološke tarče (Jain, 2015, str. 189).

Prva monoklonska protitelesa, ki so se uporabljala kot zdravila, so bila v celoti glodavska (mišja). Danes je s posebnimi postopki genskega inženiringa mogoče gene za protitelesa v nehumanih celičnih kulturah spremeniti tako, da so proizvedena monoklonska protitelesa lahko bolj ali manj podobna humanim protitelesom. Če je monoklonsko protitelo v približno 65 % oziroma 95 % podobno humanemu, govorimo o himernem oziroma humaniziranem protitelesu (Carter, 2001).

Šeruga (2015) razlaga, da se imena vseh monoklonskih protiteles, ki se uporabljajo v onkologiji, končujejo z –mab (angl. *monoclonal antibody*). Če so protitelesa povsem glodavska, se ime končuje z –momab, himerna s –ksimab, humanizirana z –zumab in povsem humana z –mumab.

Prvo monoklonsko protitelo, ki so ga vpeljali v zdravljenje raka, je bil rituksimab, ki se je začel uporabljati leta 1997 pri zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma (Kos, 2015).

1.4.2.3 Celična terapija

Jain (2015, str. 190) navaja, da je celična terapija preprečevanje ali zdravljenje človeških bolezni z dovajanjem celic, ki so bile izbrane, razmnožene ali farmakološko obdelane ali spremenjene zunaj telesa (*ex vivo*). Cilj celične terapije je nadomestiti, popraviti ali izboljšati delovanje poškodovanih tkiv ali organov. V ta namen se lahko uporabijo celice bolnika ali darovalca ali pa celice druge živalske vrste. Drugi viri vključujejo celične linije in celice iz bolnikovega tumorja za pripravo cepiv proti raku. Celice so lahko inkapsulirane v selektivno prepustne membrane, ki zavirajo vstop mediatorjev imunskega odziva, vendar dopuščajo difuzijo aktivnih molekul, ki jih ustvarjajo celice, navzven. Genski inženiring celic je del genske terapije *ex vivo*. Celice je mogoče v telo uvesti po različnih poteh in jih selektivno vsaditi na mesto delovanja.

1.4.2.4 Avtologni tkivni in celični presadki

Izraz presaditev, ki se je v preteklosti uporabljal predvsem za presaditev organov, se danes uporablja tudi za presaditev celic z ene osebe na drugo. Celice se lahko uporabljajo tudi za obnovo izgubljenih funkcij organov, npr. za popravilo organa namesto njegove nadomestitve. Težave, povezane s presaditvijo, vključujejo zavrnitev organa, ki zahteva imunosupresivno zdravljenje. Težave z zavrnitvijo presajenih celic je mogoče rešiti s pomočjo bolnikovih lastnih (avtolognih) celic in z inkapsuliranjem celic iz drugih virov (Jain, 2015, str. 190). Rožman in Jež (2015) razlagata, da je avtologna uporaba, uporaba tkiv in celic, odvzetih in uporabljenih pri isti osebi.

1.4.2.5 Matične celice

Jain (2015, str. 191) navaja, da so matične celice, celice v zarodku in v telesu odraslega človeka, ki ohranijo sposobnost ustvarjanja različnih drugih vrst celic. Pri zarodku so te celice osnova za razvoj celotnega človeškega bitja. Pri odrasli osebi so matične celice eno od sredstev za popravilo in obnovo celic oz. tkiv in jih je mogoče uporabiti za personalizirano zdravljenje. Zarodne matične celice so stalno rastoče celične linije embrionalnega izvora, pridobljene iz pluripotentnih celic notranje celične mase ali iz epiblasta zarodka sesalcev. Vzgojiti je mogoče vse vrste celic, ne pa samostojnega organizma. Odrasle matične celice posameznega bolnika so bolj primerne za personalizirano zdravljenje. Razpoložljivost tehnologij za pridobivanje pluripotentnih matičnih celic iz odraslih somatskih celic bo povečala možnosti personalizirane celične terapije. Uporaba neoplojenih človeških jajčnih celic za pridobivanje matičnih celic je manj sporna kot uporaba oplojenih zarodkov, saj se izogne etičnim pomislekom, ki so povezani z raziskavami na človeških zarodnih matičnih celicah. Poleg tega je mogoče matične celice, pridobljene iz neoplojenih jajčnih celic, izbrati tudi za homozigotnost na zdravilo odzivnega gena, bolezenskega gena ali rakotvornega gena

pri ženski nosilki, ki lahko predstavlja vzor in poslovno logiko za preizkušanje ter odkrivanje zdravil.

1.4.2.6 Kloniranje in personalizirana celična terapija

Jain (2015, str. 192) navaja, da je kloniranje postopek, s katerim se ustvari celico ali organizem, ki je gensko identičen obstoječi celici ali organizmu. Osnovni biološki mehanizem kloniranja je reprogramiranje jeder specializiranih odraslih celic, da postanejo jedra novih zarodnih celic. Cilj, ki se ga s kloniranjem želi doseči, je ustvarjanje zarodnih celic, ki bi bile v bistvu bolnikove lastne. Zarodek bi klonirali iz ene od bolnikovih lastnih celic in bi ga po nekaj dneh uničili, da bi ustvarili zarodne celice. Te celice bi kemično usmerjali, da bi postale kateri koli delček tkiva, ki bi ga bilo treba nadomestiti – otočki beta celic, ki ustvarjajo inzulin za sladkorne bolnike, dopaminski nevroni za Parkinsonovo bolezen, srčno tkivo. To bi veljalo za personalizirano celično terapijo.

1.4.2.7 Genska terapija

Genska terapija je opredeljena kot prenos določenega genskega materiala specifični ciljni celici bolnika s končnim namenom preprečevanja ali spremembe določenega bolezenskega stanja (Jain, 2015b). Sestavljena je iz treh delov (Jain, 2015, str. 193):

- identifikacija mutiranega gena pri bolezni in izdelava zdrave kopije tega gena;
- nosilec ali nosilno sredstvo, imenovana vektor, ki služi za vnos zdravega gena v bolnikove celice in
- dodatni elementi DNA, ki aktivirajo zdravi gen v pravih celicah in na pravih stopnjah.

Široko področje genske terapije vključuje celice, ki jih je mogoče gensko spremeniti tako, da bodo izločale zdravilne snovi, kot so nevrotrofični dejavniki. Genska terapija *ex vivo* vključuje gensko spremembo bolnikovih celic *in vivo*, zlasti z uporabo virusnih vektorjev, preden se te celice znova vsadi v tkiva bolnikovega telesa. To je ena od oblik personaliziranega zdravljenja. Drugi pristop k personalizirani genski terapiji za zdravljenje raka bi bilo odkrivanje genskih skupin, ki so močno povezane z boleznijo, kar bi bilo mogoče z vrsto poskusov genskega izražanja. Na podlagi teh vzorcev je mogoče oceniti izvedljivost načrta personaliziranega zdravljenja, s katerim se tumorske celice pretvorijo v normalne z moduliranjem stopnje izraženosti nekaterih genov (Jain, 2015, str. 193).

Mlinarič-Raščan (2015) razlaga, da so genska zdravila terapevtiki, ki vsebujejo rekombinanten genski material v obliki fragmentov nukleinskih kislin in se uporabljajo za nadomestitev genskega produkta ali za izničenje njegove funkcije. Prednost terapije z genskimi zdravili je v vzročnem pristopu k zdravljenju, pri katerem odpravljamo molekularno motnjo z dodajanjem ali odvzemanjem funkcije ciljnemu genu. Najšibkejša

točka pri razvoju genskih zdravil je neuspešen transportni sistem, kar je vzrok slabemu ciljanju, toksičnosti in kratkotrajnosti terapije ter pojavu imunskih reakcij. Začetki razvoja genske terapije so bili usmerjeni predvsem v nadomestno terapijo monogenskih dednih bolezni, medtem ko je večina novih genskih zdravil namenjena zdravljenju kompleksnih obolenj, kot so rak, imunska obolenja in nevrodegenerativne bolezni. Genska regulacija delovanja celic pri starostnikih je usmerjena predvsem v dvig kakovosti življenja. V skrbi za zdravje starostnikov vzbuja posebno veliko pozornosti genska terapija Alzheimerjeve bolezni.

1.4.2.8 Personalizirana cepiva

Jain (2015, str. 194) razlaga, da imunogenetske osnove, ki povzročajo spremembe v imunskem odzivu na cepiva pri ljudeh, niso dobro poznane. Na imunski odziv na cepiva vplivajo številni dejavniki, vključno s polimorfizmi genov, ki so povezani z imunskim odzivom. Identifikacija genov, ki posredno ali neposredno sodelujejo pri povzročanju imunskega odziva na cepiva, je pomembna. V razvoju personaliziranih cepiv je opazen velik napredek pri cepivih proti hepatitisu B, gripi, ošpicam, mumpsu, rdečkam, vraničnem prisadu in kozam. Poleg tega pa novi podatki razkrivajo, da so nekateri neželeni učinki, povezani s cepivi, lahko tudi gensko pogojeni in kot taki predvidljivi. Cepiva proti raku poskušajo izkoristiti specifičnost in odpornost človeškega imunskega sistema. Namen cepiv proti raku je spodbuditi imunski sistem za prepoznavanje, napad in uničenje tumorskih celic. V nasprotju s cepivi za preprečevanje nalezljivih bolezni, so cepiva proti raku terapevtska (Jain, 2010).

1.4.2.9 Zdravljenje s protismernimi oligonukleotidi

Protismerne molekule so sintetični deli DNA ali RNA, ki so namenjeni za zrcaljenje mRNA zaporedij in ustvarjanje blok beljakovin. Uporaba protismernih zdravil za zaviranje nenormalnih beljakovin, povezanih z boleznimi, se imenuje zdravljenje s protismernimi zdravili. Umetni kratki segmenti DNA ali RNA se imenujejo oligonukleotidi. Dobesedni pomen te besede je »polimer iz nekaj nukleotidov«. Naravni oligonukleotidi RNA ali DNA lahko imajo protismerne značilnosti ali pa ne. Zdravljenje s protismernimi zdravili velja za obliko genske terapije, saj gre za spremembo genske funkcije v zdravstvene namene. Vendar pa se oligonukleotidi razlikujejo od klasične genske terapije, saj ne ustvarjajo beljakovin, temveč lahko le zavirajo izraznost obstoječih genov. Različni pristopi zdravljenja s protismernimi zdravili uporabljajo tehnologije genske terapije, npr. ribosomi in protismerna RNA s pomočjo vektorjev. Nastajajoči klinični dokazi podpirajo stališče, da predstavljajo protismerne oligonukleotidi realno možnost, da bi lahko prerasli v enega najpomembnejših akterjev med racionalno zasnovanimi zdravili proti raku (Jain, 2015, str. 194, 195).

1.4.2.10 RNA interferenca

Izpopolnjena različica protismernega zdravila, RNA interferenca (RNAi), je celični mehanizem za uravnavanje izražanja genov. RNAi ali utišanje genov vključuje uporabo dvoverižne RNA (dsRNA), ki vstopi v celico in se preoblikuje v kratke dvoverižne RNA z 21–23 nukleotidi s skupnim imenom mala interferenčna RNA (siRNA), ki se uporablja na sekvenčno specifični način za prepoznavanje ter uničevanje komplementarne RNA. Dokazano je, da RNAi nadzira rast tumorskih celic in vitro. siRNA ali plazmidi, ki izražajo zaporedja, obdelana s siRNA, lahko omogočijo nove načine zdravljenja raka (Jain, 2015, str. 195).

1.4.2.11 MicroRNAs

MicroRNAs (miRNAs), majhni in večinoma nekodirani genski produkti RNA, so molekule, ki izhajajo iz večjih segmentov »prekursorjev« RNA, ki so v vseh večceličnih organizmih. miRNAs so prepisi 21–25 nukleotidov, ki zavirajo delovanje preko interakcij s tarčami mRNAs. Ugotovljeno je bilo, da so polimorfizmi v poti miRNA močno orodje za raziskovanje biologije bolezni in se bodo lahko uporabili za prognozo ter diagnostiko bolezni. Odkrivanje polimorfizmov MiR- na področju farmakogenomike miRNA, molekularne epidemiologije in individualizirane medicine je obetavno. Napredek na področju miRNA kaže na jasno povezavo med miRNAs in genskimi spremembami na poti miRNA pri napredovanju in prognozi bolezni, kot so rak, hipertenzija, bolezni srca in ožilja ter mišična hipertrofija (Jain, 2015, str. 196).

1.4.3 Negenetski faktorji pri razvoju in uporabi personalizirane medicine

Na spletni strani *Coriell Personalized medicine Collaborative* in podstrani *Genetic and Non-Genetic Risk* (2016) lahko preberemo, da kompleksne bolezni ne nastanejo samo zaradi enega vzroka. Po navadi gre za preplet vplivov genov, okolja in življenjskega sloga posameznika, kar pripelje do nastanka bolezni. Težko je določiti, kakšen vpliv imajo posamezni dejavniki na nastanek bolezni, lahko pa ocenimo odstotek, kjer se bolezen pojavi zaradi genetskih faktorjev ali odstotek tistih zaradi vplivov okolja in življenjskega sloga bolnikov. Za pojav melanoma je v 21 % odgovorno dedovanje, v 79 % pa vpliv negenetskih dejavnikov, kot je npr. prekomerna izpostavljenost soncu. Pri sladkorni bolezni tipa I predstavljajo negenetski dejavniki 12 % tveganja, ostalih 88 % pa lahko pripišemo genetskemu dejavniku (Genetic and Non-Genetic Risk, 2016).

Med negenetskimi dejavniki bomo natančneje predstavili vpliv cirkadianega ritma, okolja, črevesne mikroflore in epigenetskih dejavnikov na potek bolezni in zdravljenje.

1.4.3.1 Cirkadiani ritem

Španinger in Fink (2007) navajata, da je od vseh bioloških ritmov najbolj raziskan cirkadiani ritem, ki ima periodo, dolgo približno 1 dan in ima zelo močan vpliv na življenje skoraj vseh živih organizmov. Že ime *circa diem* (lat.) nam v prevodu pove, da perioda traja približno 24 ur. Cirkadiani ritem je visoko evolucijsko ohranjen in ga najdemo pri že zelo preprostih organizmih, kot je gliva *Neurospora*, pri rastlinah ter vinski mušici (*Drosophila melanogaster*), pa tudi pri evolucijsko višje razvitih organizmih, kot so sesalci.

Canaple, Kakizawa in Laudet (2003) navajajo, da je cirkadiani ritem fiziološko zelo pomemben, saj organizmu omogoča, da je podnevi v aktivni fazi, ponoči pa v stanju obnavljanja. To velja pri organizmih, ki so aktivni podnevi, pri nočnih pa je ritem obrnjen. Pri ljudeh so to fiziološki in metabolični procesi: cikel budnosti in spanja, metabolizem, srčna frekvenca, krvni tlak, telesna temperatura, ledvična aktivnost, izločanje hormonov. Cirkadiani ritmi so koordinirani z biološko uro, ki se nahaja v suprahiasmatičnem nukleusu hipotalamusa.

Španinger in Fink (2007) navajata, da imajo porušen cirkadiani ritem delavci, ki delajo ponoči in starostniki. Cirkadiani ritem je moten tudi pri nekaterih boleznih, kot so motnje spanja, Alzheimerjeva bolezen in različne oblike rakavih obolenj. Mutacije v nekaterih cirkadianih genih se izražajo kot različna bolezenska stanja. Posledično lahko mutacije genov povzročijo težave spanja in metabolizma ter razvoj raka.

Lee et al. (2004) navajajo, da kronoterapija temelji na opazanju, da je metabolizem zdravih učinkovin podvržen cirkadianemu ritmu. Znano je, da se jedrna receptorja CAR (konstitutivni androstenski receptor) in PPAR α (s peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptor α) izražata cirkadiano. CAR in PPAR α sta transkripcijska faktorja, ki uravnavata tudi izražanje citokromov P450. Večina zdravih učinkovin je podvržena učinku prvega prehoda, pri katerem ima pomembno vlogo razgradnja zdravih učinkovin. To večinoma poteka preko citokromov P450 v jetih. Zato naj bi se zdravilne učinkovine aplicirale takrat, ko je izražanje citokromov P450 najnižje.

1.4.3.2 Okoljski dejavniki pri boleznih

Jain (2012, str. 181) navaja, da lahko okoljski dejavniki pri posameznikih z genetskimi predispozicijami povzročijo začetek bolezni. Večino razlik v odgovoru na zdravila povzročijo genetski in okoljski dejavniki. To je tudi razlog, da je pristop personalizirane medicine širši kot pristop farmakogenetike ali farmakogenomike. Nekateri neželeni učinki so posledica interakcije zdravil in toksinov iz okolja, nalezljivih organizmov ali sestavin prehrane. V takšnih primerih je lahko predpisano zdravilo, ki temelji na testiranju bolnikovega genotipa, zaradi okoljskih dejavnikov neustrezno.

1.4.3.3 Črevesna mikroflora

Gill et al. (2006) navajajo, da je človeška mikroflora sestavljena iz 10^{13} do 10^{14} mikroorganizmov, katerih genom (mikrobiom) vsebuje najmanj 100-krat več genov kot človeški genom.

Teskač, Hudournik, Marinšek-Logar in Kristl (2008) navajajo, da črevesna mikrobiota spada med najbolj celostne sisteme, na splošno je dobro prilagojena, izjemno stabilna in precej specifična za posameznika. Medigan in Martinko (2005) pravita, da je porazdelitev mikrobiote v prebavilih v posameznih predelih zelo raznolika, medtem ko število mikroorganizmov narašča vzdolž prebavne poti. Teskač et al. (2008) navajajo, da je trenutno poznanih okoli 1250 različnih filotipov črevesnih bakterij, pretežno striktnih anaerobov, od katerih jih je približno 85 % nujno potrebnih za normalno delovanje črevesja, v manjšem obsegu pa so prisotne tudi potencialno patogene bakterije. Tannock (2001) trdi, da v normalnih pogojih stabilnega delovanja prebavil prevladujejo nevtralni in zdravju koristni mikroorganizmi.

Gismondo, Drago in Lombardi (1999) omenjajo, da se navadno črevesna mikrobiota stabilizira pri dveletnih otrocih. S staranjem se začne obseg dobre flore zmanjševati, črevesna stena pa slabše vsrkavati hranila. Na ravnovesje črevesne mikrobiote negativno vpliva sodobni način življenja, ki lahko pripelje do prevlade patogenih mikroorganizmov, kar poruši mikrobno ravnovesje in povzroči preobrat iz koristnega v škodljivo delovanje.

Človeška mikrobioma ima znatno obogaten metabolizem glikanov, aminokislin in ksenobiotikov, metanogenezo, biosintezo vitaminov in izoprenoidov. Avtorji študije navajajo, da smo ljudje superorganizmi, naš metabolizem združuje lastnosti ljudi in mikrobov (Gill et al. 2006).

Jain (2012, str. 182) navaja, da je brez razumevanja interakcije med človeškim genomom in genomom mikrobov nemogoče pridobiti celotno sliko človeške biologije. Metagenomika je novo področje genetskih raziskav, ki bo vplivalo na klinično diagnostiko in zdravljenje številnih bolezni. Z znanji s tega področja bo mogoče določiti bakterijsko populacijo posameznika. Zdravnik bo lahko vplival na populacijo bakterij in jo optimalno prilagodil zdravju posameznika. Takšna analiza bo razkrila bakterije, ki so odporne na določene antibiotike in omogočila izbiro primerne antibiotika za bolnika. V prihodnosti bodo zdravi posamezniki lahko opravili metagenomske analize prebavnega traku in tako izvedeli njihov imunski status in dovzetnost za nekatere bolezni. Mikrobi v črevesju sesalcev obširno interagirajo z gostiteljem preko metabolne izmenjave in kometabolizma substratov. Vplivajo na gostiteljev biokemični in imunski sistem. Interakcije z gostiteljem so slabo poznane, lahko pa so vpletene v etiologijo številnih bolezni. Učinkov črevesne mikroflоре ne moremo predvideti samo iz človeškega genoma. Ker črevesni mikrobi vplivajo na razpoložljivost,

biotransformacije in toksičnost učinkovin za gostitelja, bo imelo določevanje posameznikove črevesne flore pomembno vlogo v personalizirani medicini.

1.4.3.4 Epigenomika

Rožman in Jež (2010) razlagata, da epigenomika proučuje epigenetske spremembe genetskega materiala v celici. Mehanizme, kako celica z dodatnimi molekulami, ki se lepijo na dvojno vijačnico, uravnava dostopnost in izražanje posameznih genov, proučuje epigenetika. Na DNA se namreč lahko vežejo posebne molekule, ki uravnavajo njeno branje. Lahko jih razumemo kot oznake, naj se neki trenutno zaviti del DNA odvije in postane aktiven, ali pa naj se, nasprotno, trenutno aktivni del močneje zavije in tako postane manj aktiven ali povsem neaktiven. Prav zaradi epigenetskih označevalcev, ki se vežejo na DNA, so celice v različnih tkivih v telesu tako različne, kljub temu da imajo v svojem jedru povsem enak dedni zapis, shranjen v dvojni vijačnici. Poleg tesnejšega oziroma bolj ohlapnega zavijanja molekule DNA na histone, lahko celica epigenetsko izražanje posameznih genov uravnava tudi s pomočjo lepljenja posebnih molekul na gene, kar onemogoči njihovo branje. Metilacija, kot se imenuje mehanizem vezave metilne skupina na DNA, je metoda, s katero celica posamezni gen povsem utiša, kot da ga sploh ne bi bilo, čeprav je še zmeraj del zapisa v njeni molekuli DNA.

Jain (2015, str. 184) pravi, da je, poleg poznavanja genomike, poznavanje epigenomike nujno za razumevanje patogeneze nekaterih resnih bolezni, zlasti raka, pri katerem kombinacija sprememb v genomu in epigenomu povzroči maligno spremembo.

Schweiger et al. (2013) poudarjajo, da se kombinacija mutacij, strukturnih in epigenetskih sprememb razlikuje pri vsakem tumorju. Zato je nujno, da sta postavitev diagnoze in strategija zdravljenja narejeni po osebem pristopu.

1.5 Ekonomska perspektiva personalizirane medicine

Jakka in Rossbach (2013) ugotavljata, da personalizirana medicina omogoča izogibanje preskušanju in napakam. Na osnovi posameznikovega genetskega profila omogoča izbiro najprimernejšega zdravljenja, z zmanjševanjem možnosti NŽU. Od personalizirane medicine ne bo imel korist samo posameznik, temveč celoten zdravstveni sistem. P4 pristop bo vodil do pravega zdravila za pravega bolnika v pravem času, to pa bo preprečilo predpisovanje dragih, neučinkovitih zdravil in pojav potencialno škodljivih stranskih učinkov.

Jain (2015, str. 681) navaja, da uspeha personalizirane medicine ni mogoče meriti le v denarju. Izboljšanje zdravstvenega varstva in kakovosti življenja z zmanjšanim bremenom

bolezni bo vplivalo na vse vidike življenja, vključno z ekonomskimi koristmi. Diskusija o finančnih učinkih je pomembna predvsem zaradi dveh razlogov (Jain, 2015, str. 681):

- farmacevtska podjetja bodo želela vedeti, ali bo personalizirana medicina profitabilna;
- izvajalci zdravstvenega varstva bodo želeli vedeti, ali je ta pristop cenovno sprejemljiv.

Jain (2015, str. 681) navaja, da farmacevtska dejavnost pričakuje, da bodo nove tehnologije pospešile razvoj zelo uspešnih »*blockbuster*«*»* zdravil, ki so opredeljena s prihodki več kot milijardo dolarjev letno. V farmacevtski dejavnosti se pogosto domneva, da morajo uspešna zdravila ciljati na veliko število bolnikov. Farmacevtska podjetja skrbi, da bo personalizirana medicina skrčila trg za posamezno zdravilo z omejevanjem števila za določeno zdravilo primernih bolnikov. S tega stališča so farmacevtska podjetja zainteresirana za uporabo genetike za razvoj zdravil za splošno populacijo in ne le za bolnike z določenim genotipom. Pomembna vloga genetskih variabilnosti pri boleznih in terapiji, razkrita s farmakogenomiko, kaže, da je mogoče manjšo, genetsko določeno populacijo bolnikov zdraviti bolj učinkovito. To od farmacevtske dejavnosti zahteva popolno spremembo mišljenja in uvedbo novih orodij za raziskave ter razvoj zdravil, ki bodo temeljila na genetiki.

Baird (2016) navaja, da si politike zdravstvenega varstva prizadevajo zagotavljati zaščito prebivalcev pred finančnimi tveganji, povezanimi z večanjem potreb po zdravstveni oskrbi. Z naraščanjem stroškov za zdravstveno oskrbo v številnih državah, povišani stroški vodijo do plačil iz žepa. Avtor ugotavlja, da se v večini držav, razen v Franciji in v manjši meri tudi v Sloveniji, prebivalci z zdravstvenimi težavami srečujejo z višjimi medicinskimi stroški, kot prebivalci brez zdravstvenih težav. Četrtnina od manj zdravih prebivalcev ZDA, Poljske, Rusije in Izraela nameni velik delež svojih prihodkov za plačila iz žepa. Raven visokih stroškov iz žepa pomeni nepravilčen vpliv na tiste prebivalce z zdravstvenimi težavami.

Payne in Annemans (2013) trdita, da se personalizirana medicina pomika iz teoretičnega koncepta proti uporabi v klinični praksi. Personalizirana medicina postaja praktična realnost, usmerjena na uporabo biomarkerjev ali diagnostiko, ki temelji na genetiki. Do sedaj so bile z uporabo znanja farmakogenomike najpogostejše razvite kombinacije diagnostika-zdravilo, ki so bile namenjene za zdravljenje raka. Obstajajo tudi klinični primeri uporabe osebnega genotipa s ciljem varne uporabe zdravil. Tak primer je določanje tiopurin metiltransferaze (TPMT) pri bolnikih, ki se zdravijo z azatiopurinom pri nekarcinomskih stanjih, kot so avtoimunske bolezni. Trenutno so diagnostične tehnologije na voljo za odkrivanje posameznih biomarkerjev ali različic v posameznem genu. Celotno določanje genoma bo kmalu postala realnost in splošna praksa. Globalna gospodarska klima daje večji poudarek učinkoviti porabi omejenega proračuna za zdravstveno varstvo.

Payne in Annemans (2013) ugotavljata, da v Evropi obstaja precejšnja razlika v ureditvi in financiranju sistemov zdravstvenega varstva. Odločevalci znotraj posameznih zdravstvenih sistemov na lokalni, regionalni ali državni ravni se morajo odločiti, kako najbolje in najučinkoviteje porabiti sredstva za zdravstveno varstvo.

Abe (2016) podaja svoj pogled na osebno medicino. Leta 2015 je predsednik ZDA, Barack Obama predstavil pobudo za precizno medicino (angl. *Precision Medicine Initiative*, v nadaljevanju PMI). Eno leto kasneje je bila predstavljena iniciativa *National Cancer Moonshot – NCM*, kot strateško prizadevanje za dokončno premaganje raka, ki poteka pod vodstvom podpredsednika Joea Bidena, vredna pa je milijardo dolarjev. Ta pobuda zagotavlja sredstva, potrebna za raziskave in razvoj novih tehnik odkrivanja ter zdravljenja raka, v povezavi z raziskovalnimi dejavnostmi na Nacionalnih inštitutih za zdravje (angl. *National Institutes of Health*, v nadaljevanju NIH), pri Agenciji za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, v nadaljevanju FDA) in v centrih za raziskave raka pri Ministrstvu za obrambo (angl. *Departments of Defense*) ter Ministrstvu za vojne veterane (angl. *Department of Veterans Affairs*). Glede na poročilo Koalicije za personalizirano medicino, kamor sodi Mednarodno društvo za osebno medicino (angl. *International Society for Personalized Medicine*, v nadaljevanju IPSP), je Obamova administracija napovedala nadaljnje korake za PMI, vključno s prizadevanji za spodbujanje izmenjave podatkov: vključitev 79.000 ljudi v raziskovalno skupino do konca leta 2016 in vzpostavitev usklajevalnega centra za vodenje PMI. Ambiciozne politike, ki vključujejo PMI, so poudarile pomen personalizirane medicine in ji izrazile podporo.

Abe (2016) navaja, da je aprila 2015 Japonska agencija za medicinske raziskave in razvoj, v nadaljevanju AMED, vzpostavila in vodi raziskave ter razvoj na področju medicine, spodbuja integrirane medicinske raziskave in razvoj (od osnovnih raziskav do praktične uporabe) s strateškimi ter prednostno dodeljenimi sredstvi. Cilja AMED za leto 2016 sta zagotovitev izvajanja genomske medicine in promocija raziskav v regenerativni medicini. Agencija AMED bo pospešila skupne raziskave in izmenjavo podatkov ter ugotovitev z izgradnjo domače in mednarodne mreže. Pričakuje se, da bo igrala pomembno vlogo kot inkubator za inovacije na področju medicine in znanosti na Japonskem. Avtor ugotavlja tudi, da je med razvitimi državami danski sistem biobanke idealna ureditev za zbiranje medicinskih informacij v zbirki podatkov na nacionalni ravni. Glede na situacijo v ZDA, na Danskem in na Japonskem vidimo, da se razprave o personalizirani medicini iz nacionalne premikajo na globalno raven. Izvajanje kliničnih raziskav v majhni državi ali regiji je lahko izziv. Potrebna so izboljšanja na nivoju državnih financiranj, pomembno pa je tudi čezmejno sodelovanje za spodbujanje in pospeševanje razvoja ter raziskav za neobvladane in redke bolezni ter zagotovitev načrtov za preprečevanje in ustrezno razporeditev zdravstvenih stroškov. Ključ za učinkovito napredovanje osebne medicine je v globalnih partnerstvih. Cilj precizne medicine je enak kot cilj personalizirane medicine, ki ga promovira ISPM, in sicer realizacija medicinskih inovacij, vključno z izborom ter vzpostavitvijo najboljšega

zdravljenja za posameznika glede na napovedovanje in preprečevanje bolezni ob upoštevanju vseh vrst informacij, ne le natančnih medicinskih podatkov o sekvenciranju naslednje generacije, temveč tudi podatkov o posameznikovem okolju ter načinu življenja (Abe, 2016).

Čufar (2015) navaja, da predstavljajo biološka zdravila v zadnjih desetletjih najhitreje rastoč del trga zdravil. Med njimi jih je največ namenjeno zdravljenju redkih bolezni. Stroški za biološka zdravila naraščajo izjemno hitro, zato je obvladovanje tega stroška poseben izziv tako za vodstva bolnišnic kot tudi za plačnika. Drastičnemu povečanju stroškov za zdravila so še posebej podvržena nekatera terapevtska področja, ki so bila s tega vidika do nedavnega razmeroma neproblematična, na primer dermatologija in okulistika. Prihod podobnih bioloških zdravil omogoča ustvarjanje konkurence in s tem vpliva na zniževanje cen tudi originalnih bioloških zdravil. Vendar pa se tako zdravstveni strokovnjaki kot tudi regulatorni organi in plačniki zdravil po vsem svetu ukvarjajo z vprašanjem, do kakšne mere lahko podobna biološka zdravila obravnavamo kot nadomestek za njihove inovativne različice. Mnenja deležnikov so pogosto zelo različna, argumenti, na katerih ta mnenja slonijo, pa zaradi omejenih izkušenj in sorazmerno kratkega obdobja uporabe, šibko podprta z na dokazih temelječo klinično prakso.

1.5.1 Personalizirana medicina in zdravila sirote

Na spletni strani Orphanet so na voljo podatki o zdravilih sirotah. Navedeno je, da so zdravila sirote namenjena zdravljenju bolezni, ki so tako redke, da jih sponzorji niso pripravljene razvijati pod običajnimi tržnimi pogoji, saj je tržni delež, ki ga zasedajo tako majhen, da ne omogoča povrnitve stroškov raziskav in razvoja izdelka (O zdravilih sirotah, 2012).

Na spletni strani Orphanet najdemo razlago pojma redke bolezni. Gre za bolezni, ki prizadanejo zelo majhen del prebivalstva in imajo zaradi redkosti njihovega pojavljanja poseben značaj. V Evropski uniji je bolezen opredeljena kot redka, kadar za njo zboli manj kot ena od dveh tisoč oseb. Bolezen lahko v nekem geografskem področju velja za redko, v drugem pa za pogosto. Tak je primer talasemije, anemije genetskega izvora, ki je v severni Evropi redka, v mediteranskem območju pa dokaj pogosta. Družinska mediteranska vročica je redka v Franciji, a pogosta v Armeniji. Nekatere redke bolezni so redke oblike bolj razširjenih bolezni (O redkih boleznih, 2012).

Na spletni strani Orphanet lahko preberemo, da je to referenčni portal za informacije o redkih boleznih in zdravilih sirotah, namenjen vsem zainteresiranim uporabnikom. Cilj Orphaneta je izboljšanje diagnostike, oskrbe in zdravljenja bolnikov z redkimi boleznimi. Orphanet vodi Evropski konzorcij, v katerega je vključenih okoli 40 držav. Konzorcij koordinira francoska ekipa, nacionalne ekipe pa so odgovorne za zbiranje informacij o specialističnih

klinikah, medicinskih laboratorijih, potekajočih raziskavah in združenjih bolnikov v njihovih državah (Orphanet na kratko, 2012).

Obstaja več tisoč redkih bolezni. Natančneje je do danes odkritih šest do sedem tisoč redkih bolezni, opisi novih bolezni pa se redno pojavljajo v sodobni medicinski literaturi. Število redkih bolezni je odvisno tudi od natančnosti opredelitve bolezni. Po sodobni medicinski opredelitvi bolezen predstavlja spremembo oz. odmik od stanja zdravja in zaobjema unikatni vzorec simptomov z uveljavljenim načinom zdravljenja. Ali je vzorec simptomov unikatni ali ne, je povsem odvisno od natančnosti naše analize; pri natančnejši analizi bomo opazili več odtenkov. Opisana kompleksnost se odraža v različnih klasifikacijah Orphaneta (O redkih boleznih, 2012).

Publikacija Redke bolezni (2016) navaja, da je na področju redkih bolezni pomanjkanje medicinskega in znanstvenega znanja. Dolgo časa je bila stopnja zavedanja o problematiki redkih bolezni tako med zdravniki in raziskovalci kot med zakonodajalci in oblikovalci regulative prenizka. Prav tako je bil okrnjen tudi obseg raziskovalnega dela in javnozdravstvene politike na področju redkih bolezni. Za večino teh bolezni učinkovitega zdravljenja ne poznamo, vendar lahko z ustrezno zdravstveno oskrbo bistveno izboljšamo kakovost življenja bolnika in podaljšamo njegovo pričakovano življenjsko dobo. Pri obravnavi nekaterih redkih bolezni že opazimo znaten napredek, ki nas spodbuja k nadaljnjemu poglobljenemu trudu na področju raziskav in družbene solidarnosti.

Na spletni strani Orphanet najdemo podatke o zdravilih sirotah. Navedeno je, da imajo bolniki z redkimi boleznimi enake pravice kot vsi drugi bolniki, zato bi bilo nedopustno, če bi jih dosežki znanosti in terapije obšli. Da bi spodbudile raziskave in razvoj na področju zdravil sirot, so oblasti sprejele določene ukrepe glede zdravja in biotehnologije. Že leta 1983 so v Združenih državah Amerike sprejeli Akt o zdravilih sirotah, sledili sta Japonska in Avstralija v letih 1993 in 1997, Evropska unija je leta 1999 sprejela skupno politiko na področju zdravil sirot, ki velja za vse njene članice (O zdravilih sirotah, 2012).

Leta 1999 sta Evropski parlament in Svet Evrope sprejela uredbo št. 141/2000 na področju zdravilnih učinkovin – sirot. Evropska komisija je leta 2000 sprejela še uredbo št. 847/2000, ki je vzpostavila pogoje za uveljavitev kriterijev za podelitev statusa zdravila sirote in opredelila pojma »sorodnega medicinskega produkta« ter »klinične izvirnosti«. V skladu z evropsko uredbo št. 141/2000 imajo lahko le zdravila, namenjena uporabi pri ljudeh, oznako »zdravilo sirota«. Področja veterine, medicinskih pripomočkov, prehranskih dopolnil in dietnih izdelkov so tako izvzeta. Zdravila, ki so označena kot sirote, so vpisana v register zdravil sirot, angl. *Community register for Orphan Medicinal Products*. Podelitev dovoljenja za promet z zdravilom še ne pomeni, da je zdravilo na voljo v vseh državah članicah Evropske unije. Šele po določitvi statusa in pogojev za komercialno rabo gre lahko zdravilo v vsaki posamični državi skozi ustrezne postopke, kjer se določi način povračila stroškov in

navadno tudi cena zdravila. Kljub skupnim naporom so razhajanja v pristopih med državami precejšnja, dostop do zdravil sirot pa otežen (O zdravilih sirotah, 2012).

1.5.2 Personalizirana medicina in vrednotenje zdravstvenih tehnologij

Turk in Prevolnik Rupel (2010) razlagata, da mednarodna mreža za vrednotenje zdravstvenih tehnologij (angl. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, v nadaljevanju INAHTA) opredeljuje vrednotenje zdravstvenih tehnologij (angl. *Health Technology Assessment*, v nadaljevanju HTA) kot vsako intervencijo, ki se lahko uporabi za spodbujanje zdravja in preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ter za rehabilitacijo ali dolgotrajno oskrbo. To vključuje farmacevtske izdelke, naprave, postopke in organizacijske sisteme, ki se uporabljajo v zdravstvu. Staranje prebivalstva, razvoj zdravstvenih tehnologij in boljša ozaveščenost bolnikov ter omejenost finančnih virov, namenjenih za zdravstveno varstvo, kažejo na vedno večje potrebe po vzpostavitvi sistema za določanje prednostnih nalog v zdravstvu. Poleg kakovosti in delovanja zdravstvenega sistema so izzivi, s katerimi se na vsakodnevni ravni soočajo akterji v zdravstvenem sistemu, predvsem tudi odločanje o financiranju in investicijah ter načrtovanju v zdravstvenem varstvu.

Študija OECD, ki je poskušala kvantificirati vpliv vrednotenja zdravstvenih tehnologij na učinkovitost porabe sredstev v zdravstvu, je pokazala, da imajo predvsem zdravstveni politiki, managerji v zdravstvu, zdravstveni delavci, akademiki, predstavniki farmacevtske industrije in ne nazadnje tudi bolniki koristi od uporabe vrednotenja zdravstvenih tehnologij (OECD Health Technology and Decision Making, 2005).

Turk in Prevolnik Rupel (2010) ugotavljata, da pomen HTA v Evropi in v svetu narašča. Politiki, vodstveni delavci, zdravniki in drugo zdravstveno osebje spoznavajo pomen HTA, kajti nuja po usklajevanju potreb in zmogljivosti zdravstvenih sistemov je vedno večja. Toda HTA je mnogo več. Ponuja odgovore, kako učinkovito porabiti denar, ki je namenjen za zdravstvo, kako zagotavljati pravičnost in dostopnost v zdravstvu, kako izboljševati kakovost zdravstvenih storitev. Tudi Slovenija potrebuje odgovore na vprašanja, kako najučinkoviteje porabiti zdravstveni denar, zato je investicija v razvoj HTA oblikovanje mreže nekaj, kar slovenski zdravstveni sistem in država v celoti prav gotovo nujno potrebuje.

Izzivi INAHTA so (Turk & Prevolnik Rupel, 2010):

- Treba je oblikovati enotno evropsko politiko v Evropi, ki bi zajela različne države in ljudi z različnimi stališči o zdravju in zagotavljanju zdravstvenega varstva. V skladu s solidarnostnim načelom je pravica do zdravniške oskrbe zagotovljena pod pogoji, ki jih določajo nacionalni predpisi in prakse.

- Evropske države, ki si zadnjih 25 let prizadevajo za razvoj in izmenjavo skupnih metod za vrednotenje zdravstvene tehnologije, morajo še tesneje sodelovati. Pri tem lahko uspejo samo, če bo v vseh članicah dovolj politične volje za nadaljnjo izgradnjo močne politične in socialne EU.
- Dosedanje izkušnje so pokazale, da je treba spremeniti nacionalne upravne in zakonske predpise, ki preprečujejo medsebojno sodelovanje.

1.6 Vpliv personalizirane medicine na javno zdravje

Jain (2015, str. 570, 571) navaja, da sta genomika in genetika ključni za razvoj preventivne medicine. Trenutna praksa preventivnega zdravstvenega varstva vključuje splošne nasvete, ki so uporabni za celo populacijo. To so npr. prehranski ukrepi za nižji nivo celokupnega holesterola. Vključevanje novih genetskih informacij v epidemiološke študije lahko pomaga razjasniti vzročne povezave med življenjskim slogom, genetskimi dejavniki in tveganji za bolezni. Primer je preprečevanje ateroskleroze, kjer se medsebojno prepletajo različni rizični faktorji. Pomen dejavnikov tveganja in ukrepov za preprečevanje bolezni se med posamezniki močno razlikuje. Splošni nasvet osebam, naj izločijo vse faktorje tveganja, ni praktičen, zato je uspeh po navadi nizek. Z odkrivanjem genetskih predispozicij za bolezni se lahko zdravnik osredotoči na oceno tveganja in razvije celoviti, personalizirani načrt za zmanjšanje dejavnikov tveganja ter začne preventivno ukrepanje.

Boccia (2014) navaja, da napredek v genomiki obeta novo obdobje personalizirane medicine v zdravstvenem varstvu. Veliki obeti raziskovanja »omik« (angl. »omics«) nakazujejo, da bodo nove informacije prinesle v zdravstveno varstvo hitrejše diagnoze, bolj učinkovite programe preventive in večjo natančnost pri zdravljenju bolezni. Genomika v javnem zdravju (angl. *public health genomics*, v nadaljevanju PHG) je opredeljena kot odgovorno in učinkovito prenašanje znanja o genomu v javne politike ter zdravstveni sistem v korist zdravja populacije. Še vedno pa ostaja dilema, kako izvajati genomsko medicino v javnih zdravstvenih sistemih.

Evans (2013) je predlagal nove možnosti za razširitev pojma PHG na področja, kjer so obeti morebiti že uresničljivi. Takšna področja so: uporaba genetskega testiranja za BRCA 1 in 2 pri odkrivanju dednega raka dojke: kombinirana prevalenca teh mutacij je približno 0,2–0,3 %, tveganje za pojav raka na dojki in ovarijih pa je 70 %. Štirje geni, povezani z Lynch sindromom, so prisotni pri 0,2 % posameznikov, predstavljajo pa več kot 80 % tveganje za pojav raka kolona. Presejanje za redke bolezni se zdi s stališča javnega zdravja paradokсно. Zgodnje prepoznavanje redkih bolezni lahko privede do velikih koristi v smislu zmanjševanja smrtnosti zaradi raka pri nosilcih za rizične mutacije ali njihovih družinskih članih, ki bi razvili bolezen. Evans navaja, da za raka na dojki obstajajo algoritmi, ki ženskam omogočajo dostop do genetskega svetovanja, in če je indicirano, tudi do genetskega testiranja; taka orodja se na področju primarnega zdravstva še ne uporabljajo sistematično.

2 TEMELJNA NAČELA ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

Temeljna načela javnih zdravstvenih sistemov so solidarnost, dostopnost, kakovost in učinkovitost (Tajnikar, 2016a, str. 23; Toth, 2012, str. 45–58).

Prevolnik Rupel, Simčič in Turk (2014) razlagajo izraze v sistemu zdravstvenega varstva:

- Enakost (angl. *equality*): etično nevtralni pojem naravnega prava, po katerem se vsi ljudje rodijo in živijo svobodni in enaki (temelj Splošne deklaracije o človekovih pravicah Organizacije združenih narodov, 1948).
- Enakost v dostopnosti (angl. *equity in access*): dostopen in pravičen zdravstveni sistem zagotavlja vsakomur enake možnosti, da prejme zdravstveno storitev ali zdravilo enake kakovosti, ne glede na njegov dohodek, spol in starost. Merimo geografsko, kakovostno in finančno dostopnost zdravstvenega sistema.
- Enakost v zdravju (angl. *equality in health*): pomeni, da lahko vsak posameznik doseže svoj zdravstveni potencial in nihče ni v neenakem položaju glede doseganja tega potenciala zaradi socialno-ekonomskega statusa ali drugih socialno-ekonomskih determinant.
- Enakost v zdravstvenem varstvu (angl. *equality in healthcare*): razumemo kot zagotavljanje enakih možnosti in enako kakovost ter dostopnost zdravstvenega varstva ne glede na geografske, ekonomske, etične, kulturne in druge razlike.
- Solidarnost (*solidarity*): 1. V pravični družbi načelo zagotavljanja javnih dobrin, ki so dostopne vsem ljudem pod enakimi pogoji, so zaradi pozitivnih odstopanj koristne tudi družbi kot celoti in se krijejo po načelu vzajemne družbene odgovornosti z javnofinančnim prerazdeljevanjem dohodka zavezancev za davke oz. prispevke na osnovi regulative. 2. Na področju zdravstvenega zavarovanja v ožjem smislu imamo s pojmom solidarnost v mislih plačilo zavarovalne premije v različnem obsegu, ki je sorazmeren višini dohodkov. Solidarnost pri tem razlikujemo od vzajemnosti (primer vzajemnosti je tudi medgeneracijska solidarnost), pri kateri višina premije posameznika ni odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja, čeprav bodo nekatere skupine prebivalcev, pri katerih so dejavniki prisotni, koristile več zdravstvenih storitev od drugih.
- Učinkovitost (angl. *efficiency*): Razmerje med outputom in inputom je definirano kot delati/početi stvari na pravi način. Izvajanje določenega obsega zdravstvenih storitev (outputa) s čim manjšo porabo virov (inputov) oz. s čim nižjimi stroški ali maksimiranje obsega zdravstvenih storitev z danimi vložki (inputi). Rezultat prizadevanj poslovnega menedžmenta in zaposlenih v zdravstveni organizaciji za čim manjšo porabo virov za izvajanje danega programa zdravstvenih storitev.
- Kakovost (angl. *quality*): stopnja, do katere zdravstvene storitve za posameznika ali populacije povečajo verjetnost zaželenih zdravstvenih izidov in so v skladu z najnovejšim strokovnim znanjem.

- **Kakovost zdravstvene obravnave** (angl. *quality of healthcare/treatment*): pravočasna uporaba najmanjšega števila najbolj uspešnih zdravstvenih storitev in učinkovitih ter varnih zdravil s ciljem, da se zagotovi čim boljši zdravstveni izid. Besedna zveza kakovost zdravstvene obravnave pomeni koncept, ki pove, da pojem kakovost ne pomeni več tehnologije, boljše tehnologije ali večjih stroškov.
- **Kakovost zdravstvene oskrbe** (angl. *quality of healthcare*): stopnja skladnosti s sprejetimi načeli in praksami (standardi), stopnja primernosti glede na potrebe bolnika ter stopnja dosegljivih izidov (rezultatov), stopnja skladnosti z ustrezno razporeditvijo ali porabo virov. Stopnja skladnosti s standardi se osredotoči na izvajalčevo uspešnost, medtem ko stopnja primernosti glede na potrebe bolnika kaže, da ima bolnik lahko stanje, ki ima prednost pred doslednim upoštevanjem predpisanih postopkov.

Na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje, v nadaljevanju NIJZ, preberemo, da je Svetovna zdravstvena organizacija (v nadaljevanju SZO) specializirana agencija Organizacije združenih narodov (v nadaljevanju OZN) za mednarodna zdravstvena vprašanja in javno zdravje. SZO ima vodilno vlogo pri globalnih vprašanjih s področja zdravja, določa smeri zdravstvenih raziskav, postavlja norme ter standarde (npr. onesnaženje okolja, generična poimenovanja zdravil), oblikuje na dokazih temelječe opcije za politike, zagotavlja tehnično podporo državam in spremlja ter ocenjuje zdravstvene trende. Ustanovna listina SZO je stopila v veljavo 7. aprila 1948, zato vsako leto 7. aprila praznujemo Svetovni dan zdravja (Objave Svetovne zdravstvene organizacije, 2014).

Filej (1999) navaja, da so leta 1998 države članice SZO sprejele nov predlog strategije evropske zdravstvene politike. Gre pravzaprav za nadaljevanje strategije Zdravje za vse do leta 2000, s predlogom globalnih prednostnih nalog in ciljev za prvi dve desetletji 21. stoletja. Strategija Zdravje za vse za 21. stoletje je za Evropo načrtana v 21 ciljih, ki jih lahko razvrstimo v pet sklopov. Temeljna načela strategije Zdravje za vse za 21. stoletje so:

- enakost in solidarnost,
- zdravje in kakovost življenja,
- učinkovita uporaba človeških, finančnih in drugih virov,
- k rezultatom usmerjeno zdravstveno varstvo in
- intersektorsko in multidisciplinarno sodelovanje, vključno s posamezniki, družinami in lokalno skupnostjo.

2.1 Solidarnost

SZO v predstavitvi dokumenta *Zdravje 21-zdravje za vse v 21. stoletju* navaja 21 ciljev za uresničitev strategije (WHO, 1998). Podrobneje bom predstavil cilja, ki izhajata iz temeljnih načel zdravstvenega varstva.

Prvi cilj je solidarnost v zdravju znotraj Evrope, preko katerega se želi zmanjšati razlike med državami. Dokument navaja, da je revščina glavni vzrok za bolezni in pomanjkanje socialne enotnosti. Ena tretjina prebivalcev vzhodne Evrope, to je 120 milijonov ljudi, živi v skrajni revščini. Zdravje je najslabše tam, kjer ekonomije ne morejo zagotoviti primernega dohodka za vse, kjer socialni sistemi ne delujejo in kjer slabo upravljajo z naravnimi viri. To se jasno kaže v velikih razlikah v zdravju med vzhodnim in zahodnim delom Evrope. Razlika v umrljivosti dojenčkov znaša od 3 do 43 smrtnih primerov na 1000 živorojenih, pričakovana življenjska doba ob rojstvu pa od 79 do 64 let. V želji po zmanjšanju te neenakosti ter vzdrževanju varnosti in kohezije Evropske regije, si bodo morale mednarodne institucije, agencije za financiranje in države donatorke prizadevati za povečan obseg, sinergijo in učinkovitost pri podpori razvoja zdravstva v državah, ki ga najbolj potrebujejo. Zdravje 21 zagotavlja praktičen, dolgoročen okvirni program solidarnosti, preko katerega lahko vse države članice prispevajo svoje lastne izkušnje za zmanjšanje neenakosti na področju zdravja. Vsaka država se lahko uči od drugih preko deljenja izkušenj (WHO, 1998).

Drugi cilj je odprava razlik v zdravju znotraj držav. Tudi znotraj najbogatejših držav v Evropi obstajajo razlike med bogatimi in revnimi. Bogati živijo dlje in imajo manj bolezni ter nezmožnosti kot revni. Revščina je največji dejavnik tveganja za zdravje. Z dohodkom povezane razlike v zdravju so resna krivica in predstavljajo nekatere najmočnejše vplive na zdravje. Finančno pomanjkanje vodi tudi do predsodkov in socialne izključenosti s povišano stopnjo nasilja in kriminala. V Evropi obstajajo velike razlike glede zdravja med moškimi in ženskami, na zdravje pa, podobno kot socialne razlike, vpliva tudi stopnja izobrazbe. Povečanje enakosti vodi do boljšega zdravja in se kaže z višjo produktivnostjo ter trajno gospodarsko rastjo. Velik problem zdravstvenih sistemov je nesistematičnost pri vrednotenju resničnega pomena, ki ga imajo strategije in metode za zmanjševanje zdravstvenih težav med populacijo. Kakšna sta relativni učinek in cena različnih metod za preprečevanje, diagnostiko ter zdravljenje, na primer alergij, kardiovaskularnih bolezni in depresije? Nujno je treba najti poenoten koncept upravljanja, takšen, ki bo nagrajeval boljše kakovost in inovacije. Merjenje učinkov zdravljenja z mednarodno dogovorjenimi kazalniki na ravni populacije ponuja enoten koncept, s katerim je mogoče primerjati relativne vrednosti programov promocije zdravja, preprečevanja bolezni, zdravljenja in rehabilitacije. Kazalniki in baze podatkov iz strategije Evropsko zdravje za vse zagotavljajo edinstveno orodje za primerjavo relativnih uspehov vseh 51 držav članic, ki si prizadevajo izboljšati zdravje vseh prebivalcev. Kljub temu bi posamezne države članice morale storiti več za uporabo tega pristopa in za njegovo izboljšavo, da bo ustrezal lokalnim potrebam, kot orodje za strateško odločanje. Ključni problem zdravstvene oskrbe je, da rezultat klinične oskrbe za podobne bolnike pogosto kaže velike razlike med državami, regijami, bolnicami in posameznimi izvajalci, tudi takrat, ko so vloženi materiali, finančni ter človeški viri enaki. Glavni razlog je, da te razlike niso prepoznane, ker se podatkov o tem ne zbira. Obstaja velik potencial za bistveno izboljšanje kakovosti in stroškovne učinkovitosti oskrbe bolnikov (WHO, 1998).

Sistematično merjenje rezultatov zdravljenja v klinični praksi je nepogrešljivo novo orodje za stalni razvoj kakovosti v oskrbi bolnikov. Ta pristop zahteva uporabo mednarodno standardiziranih kazalnikov kakovosti in hranjenje podatkov, pri čemer so rezultati medsebojno primerljivi. Takšne meritve vplivov na zdravje, kot začetek postopkov za razvoj kakovosti, lahko skupaj z večjim poudarkom na z dokazi podprti medicini, zagotovijo nova orodja za ocenjevanje tehnologije za bolj uspešno in učinkovito uporabo diagnostičnih ter kurativnih posegov. Tako lahko ugotovimo, kaj deluje, kaj je potrebno in kaj ne. Takšen način vrednotenja omogoča znanstveni pristop za prepoznavanje novih obetavnih posegov in zmanjševanje nepotrebnih postopkov, zdravil ter opreme. To omogoča prepoznavanje dodatnih sredstev, ki pokrivajo vedno višje stroške za zdravje, posledico staranja prebivalstva in stalnega uvajanja novih, kompleksnih zdravstvenih tehnologij (WHO, 1998).

SZO, Regionalni urad za Evropo, je izdal dokument Zdravje 2020, Temeljna evropska izhodišča za vsevladno in vsedružno akcijo za zdravje in blagostanje (Zdravje 2020, 2014).

Zdravje 2020 priznava in pozdravlja široko raznolikost zdravstvenih sistemov ter pristopov v evropski regiji. Tako cilj ni poenotiti nacionalne in lokalne zdravstvene sisteme, temveč jih narediti boljše. S sprejetjem Zdravja 2020 so vse države soglašale o dveh skupnih ciljih: izboljšanju zdravja za vse in zmanjšanju neenakosti v zdravju ter okrepitvi vodenja in participativnega upravljanja za zdravje. Pri predstavitvi načinov, kako doseči ta cilja, Zdravje 2020 predlaga nove oblike upravljanja za zdravje, kjer se zdravje in blagostanje dojemata kot odgovornost celotne družbe ter celotne vlade, in spodbuja aktivno sodelovanje javnosti pri oblikovanju politik. Posveča se družbenogospodarskim razlogom za izboljšanje zdravja in navaja prepričljive, na dokazih temelječe argumente za vlaganje v krepitev zdravja ter blagostanja in preprečevanje bolezni ter za delovanje v tej smeri s celostnim pristopom. Opisani so ukrepi na področju socialnih determinant, ki opredeljujejo razvoj pristopov za vključevanje zdravja v vse politike. Cilj je izboljšanje zdravja vsakogar in zato zmanjšanje absolutnega učinka socialnih determinant na vse ljudi. Ukrepi opredeljujejo tudi razvoj ciljno usmerjenih posegov, ki se osredotočajo na najbolj prizadete. Zdravje 2020 opredeljuje nove sisteme sodelovalnega vodenja, z namenom spodbujanja inovativnih pristopov družbene mobilizacije za pravičen, trajnosten in odgovoren zdravstveni razvoj (Zdravje 2020, 2014).

“Uživanje najvišje dosegljive ravni zdravja je ena od temeljnih pravic vsakega človeka”. Vse države evropske regije SZO so priznale pravico do zdravja in se zavezale, da bo njihov sistem zdravstvenega varstva temeljil na vrednotah, kot so univerzalnost, solidarnost in enakost dostopa. Zdravje 2020 stremi k najvišji dosegljivi ravni zdravja ne glede na narodnost, spol, starost, družbeni položaj ali sposobnost plačila. Te vrednote vključujejo pravičnost, vzdržnost, kakovost, transparentnost, odgovornost, enakost spolov, dostojanstvo in pravico sodelovanja v postopkih odločanja (Zdravje 2020, 2014).

Tajnikar (2016, str. 23) poudarja, da je solidarnost tisto načelo, ki daje zdravstvenim sistemom značaj javnega zdravstvenega sistema. Gre za sklepanje, da se ključni vidik solidarnosti oblikuje na področju financiranja zdravstvene dejavnosti. Solidarnost je uveljavljena, kadar je prispevek posameznika v družbi za zdravstvo enak, ne glede na različne potrebe po zdravstvenem varstvu, ali kadar je posameznikov prispevek za zdravstvo različen, ne glede na to, da so njegove potrebe po zdravstvenih dobrinah enake kot pri drugih posameznikih. Upoštevamo naslednja načela solidarnosti: solidarnost glede na zdravstveno stanje, glede na posameznikov dohodek, glede na posameznikovo starost, glede na posameznikov spol, glede na mesto bivanja posameznika in solidarnost glede na zaposlitveni status posameznika.

Toth (2012, str. 45–46) navaja, da je med vsemi značilnostmi socialnega zdravstvenega zavarovanja najpomembnejša solidarnost vseh zavarovanih oseb, ki se uresničuje po načelu »vsi za enega, eden za vse«. Lahko jo označimo kot posebno obliko medsebojne pomoči vseh zavarovanih oseb tistim, ki zbolijo ali se poškodujejo ali potrebujejo kakršnokoli zdravstveno obravnavo. Solidarnost se odraža in uresničuje v načinu financiranja zavarovanja in pri pravicah do uveljavljanja zahtev do zdravstvenih storitev ter drugih pravic iz zavarovanja, ki so enake za vse zavarovane osebe, ne glede na višino njihovega vplačanega prispevka za zavarovanje. V načinu financiranja zavarovanja velja pravilo, da vsi prispevajo oz. plačujejo prispevke v sorazmernem deležu od višine plače ali ustvarjenega dohodka. To pomeni, da vsakdo prispeva znesek za kritje vseh zavarovanih oseb v skladu z materialnimi zmožnostmi. Pri tem sploh ni pomembno, ali je posameznik, ki je prispeval svoj del dohodka, koristil zdravstvene storitve oz. druge pravice. Čeprav je vključitev v socialno zavarovanje obvezna, se je to razvilo zaradi zahtev prebivalstva in lahko rečemo, da gre za visoko zavest ljudi, kako pomembna in potrebna je pomoč tistim, ki jo v določenem trenutku življenja potrebujejo pri kritju stroškov zdravstvene obravnave, a tega sami ne bi zmogli ali pa bi zašli v resne finančne težave.

Pred uvedbo socialnega zdravstvenega zavarovanja je bila solidarnost bolj ali manj prisotna in znana znotraj posamezne družine ali plemenske skupnosti, z njegovo uvedbo pa se je razširila najprej na posamezne skupine prebivalstva (delavci, obrtniki itd.), pozneje pa na celotno prebivalstvo države. Solidarnost je šla celo dlje, saj so se vanjo začele v posameznih državah vključevati tudi lokalne skupnosti in država, ki so začeli plačevati prispevke za osebe, ki niso družinski člani zavarovancev, in za osebe, ki zaradi svojega šibkega materialnega položaja niso sposobne plačati prispevkov in tako izpolniti svoje obveznosti do solidarnosti. Tako imajo možnost uveljavljanja pravic iz zavarovanja tudi tisti, ki ne plačujejo prispevkov, ker nimajo oz. ne ustvarjajo dohodka. Sistem solidarnosti tako omogoča uveljavljanje pravic otrokom, nezaposlenim zakoncem, v nekaterih državah tudi nepreskrbljenim staršem, nezaposlenim osebam, ki prejemajo socialne denarne pomoči (Toth, 2012).

Toth (2012, str. 46) pojasnjuje, da po tem načelu osebe z večjimi zasluži in dohodki plačujejo večje zneske za solidarnost od oseb z nižjimi dohodki, a imajo ob tem enake pravice do zdravstvenih storitev. Toda sistem solidarnosti v socialnem zdravstvenem zavarovanju loči *horizontalno* in *vertikalno* solidarnost. Prva pomeni, da vsi z enakimi plačami ali dohodki plačajo za zavarovanje enak znesek, druga pa, da ob enaki prispevni stopnji osebe z višjimi dohodki plačujejo višje zneske prispevkov.

2.2 Dostopnost

Tajnikar (2016, str. 27) navaja, da kljub temu da iskanje ravnovesja potrošnika v odnosu med dohodkom, cenami in potrebami v javnem zdravstvenem sistemu ni ključno, pa lahko obnašanje posameznikov pri njihovem vstopu v zdravstvo v določeni meri spodbudimo tako, da omejujemo izražanje potreb po zdravstvenih dobrinah. Govorimo o spodbudah na strani povpraševanja. S tega vidika so pomembni doplačila, odbitki, vratarska funkcija in tudi mreža zdravstvene dejavnosti. Zlasti doplačila in odbitki posamezniku vsaj nekoliko nakažejo ceno zdravstvene dobrine in ga spodbujajo, da v izražanju svojih potreb ravna racionalno. Vratarstvo in mreže izvajalcev pa bolj opredeljujejo dostopnost do zdravstva in s tem necenovno racionalizirajo povpraševanje. Vratarska funkcija pomeni, da določeni zdravstveni izvajalci odločajo o vstopu posameznika v zdravstvo, in sicer tako, da pri tem zasledujejo svoje lastne interese in pri posamezniku ustvarjajo racionalno obliko izražanja njegovih potreb po zdravstvenih dobrinah. Mreža izvajalcev v javnem zdravstvu sicer ne sodi na stran povpraševanja v zdravstvu, a prav tako odloča o dostopnosti do zdravstva, saj bolj ali manj približa izvajalce posamezniku in s tem tudi bolj ali manj olajša vstop v zdravstvo ter izražanje potreb po zdravstvenih dobrinah. V splošnem okviru javnega zdravstvenega sistema je prostor tudi za tržno koordiniran zdravstveni sistem. Zasebni plačniki zdravstvene dejavnosti v tržnem sistemu oblikujejo cenovno elastično povpraševanje tako, da se lahko na trgu soočijo s ponudbo izvajalcev. Ni nobenih ovir, da se ta ponudba ne bi podrejala profitnemu motivu in da je ne bi sestavljali tako zasebni kot javni izvajalci zdravstvene dejavnosti. Mrežo izvajalcev v tem primeru prevzema klasična tržna koordinacija, država pa mora skrbeti zgolj za pravni red in ohranjanje konkurenčnih odnosov. Seveda pa tržno koordiniran zdravstveni sistem ne uresničuje solidarnosti, vsaj ne v vseh oblikah, čeprav lahko kot komplementarni sistem javnega zdravstvenega sistema bistveno poveča dostopnost in učinkovitost ter kakovost zdravstva v neki državi.

Tajnikar (2016, str. 44) poudarja, da bi morala biti hrbtenica mreže sestavljena iz javnih izvajalcev, ki jih država kot lastnik lahko prisili k neprofitnemu načinu poslovanja, doseganju količinskih ciljev in stalnosti poslovanja znotraj mreže. Verjetno je smiselno domnevati, da bi javni izvajalci morali pokrivati zlasti urgentne centre in večinski del bolnišničnega varstva predvsem v primerih, ko je to povezano s terciarno dejavnostjo. Načelo dostopnosti bi v številnih primerih favoriziralo zasebne izvajalce, ki so tudi zaradi zasebne oblike lastnine po obsegu dejavnosti (lahko) manjši in zato locirani bližje

uporabnikom, v nekaterih primerih pa lahko z dodatnimi storitvami zagotavljajo bolniku bolj prilagojeno zdravstveno varstvo.

Došenović Bonča (2016, str. 99) ugotavlja, da je v okviru javne mreže največjo stopnjo dostopnosti smiselno doseči prav v primarnem zdravstvenem varstvu. Ob tem se moramo zavedati, da sekundarno zdravstveno varstvo, zlasti dejavnosti bolnišnic in nekaterih specialistov, zahteva kapitalsko intenzivne tehnologije ter je zato povezano z večjo optimalno velikostjo izvajalcev. V takih primerih je smiselno znižati dostopnost, da bi dobili učinkovitejše izvajalce. Mreža izvajalcev zdravstvenega varstva, v okviru katere je dostopnost do storitev zdravstvenega varstva nižja, je torej lahko s strani izvajalcev zdravstvenega varstva učinkovitejša, a povečuje stroške uporabnikov zdravstvenih storitev, zahteva od njih večjo racionalizacijo pri odločitvah o uporabi zdravstvenih storitev in bolj selekcionira ter racionalizira povpraševanje po storitvah zdravstvenega varstva. Načrtovanje mreže izvajalcev zdravstvenega varstva je posledično pogosto kompromis med zagotavljanjem geografske dostopnosti in hitrostjo dostopa do izvajalcev ter njihovo učinkovitostjo in optimalno velikostjo.

Zdravje 2020 potrjuje zavezo SZO in njenih držav članic zagotavljati univerzalno dostopnost do zdravstvenih storitev, vključno z dostopom do visokokakovostne ter cenovno dosegljive oskrbe in zdravil. Številne države so dosegle splošno dostopnost, toda marsikje je treba storiti korak naprej pri odpravi visokih neposrednih plačil za zdravstvene storitve, ki posameznike ali cele družine lahko pahnejo v revščino. Treba je zagotoviti dolgoročno vzdržnost in odpornost na ekonomske cikle, omejiti rast stroškov, na katere prekomerno vpliva ponudba, in se izogniti tratenju dragocenih virov ob hkratnem zagotavljanju ustrezne ravni finančne varnosti. Vrednotenje zdravstvene tehnologije in mehanizmi zagotavljanja kakovosti so še zlasti pomembni za prevzemanje odgovornosti ter transparentnosti zdravstvenega sistema in so sestavni del kulture varnosti bolnikov (Zdravje 2020, 2014, str. 9).

2.3 Kakovost

Skela Savič (2016, str. 130) razlaga, da je ena od dimenzij učinkovitosti zdravstvenega sistema doseganje celovite kakovosti, ki se kaže na ravni znanj, veščin in sposobnosti zaposlenih za delo, v nenehnem spremljanju ter izboljševanju lastnega dela, na vzpostavljenih vrednotah in stališčih ter odgovornosti do kakovosti dela in na usposobljenosti managementa za zagotavljanje resursov ter spodbud na področju kakovosti v zdravstvu. Medpoklicno sodelovanje je pomemben element doseganja kakovosti in varnosti v zdravstvu, saj se sodelovanje ter timsko delo ne zgodita sama od sebe, zlasti ne, ker različni zdravstveni delavci v času formalnega izobraževanja nimajo priložnosti, da bi medsebojno sodelovali. Za učinkovito uvajanje načel celovite kakovosti je temeljnega pomena, da vsi zaposleni vedo, kaj je celovita kakovost, kaj so cilji uvajanja, orodja uvajanja

in načrt uvajanja. To pomeni, da ni dovolj, da so zaposleni dodiplomsko izobraženi na tem področju, temveč morajo biti ustrezno podiplomsko usposobljeni za njegovo uvajanje in aktivno vključeni v celoten proces priprave ter uvajanja. Celovita kakovost ne sme imeti v ospredju samo kakovosti storitev, temveč se mora usmeriti tudi v potrebe zaposlenih, ki jih je treba vključiti v sprejemanje odločitev. To je najboljša pot za premagovanje odporov do sprememb. Povezava med vodji in zaposlenimi se izkaže kot ključna pri uspešnosti uvajanja celovite kakovosti, sodelovanje pa je odvisno od značilnosti obojih. Znanja o celoviti kakovosti ni mogoče uniformirati, temveč se reflektira v zmožnostih in sposobnostih razvoja zaposlenih. Pri doseganju celovite kakovosti igrata pomembno vlogo nacionalna spodbuda in zahteva po obvezni akreditaciji zdravstvenih zavodov. Akreditacija mora biti pogoj za izvajanje zdravstvene dejavnosti, vendar ni mehanizem za dostop do javnih sredstev. Dogovarjanje o dostopu do javnih sredstev je ločen proces, akreditacija pa je pogoj za izvajanje zdravstvene dejavnosti – iz javnih sredstev ali samoplačniško, pri čemer velja, da akreditacija ne sme biti plačljiva.

Tajnikar (2016, str. 10–11) podaja mnenje, da mora država javne izvajalce organizirati tako, da bodo interesi njihovih zaposlenih prišli bolj do izraza in da bodo zaposleni prevzemali vlogo agenta. Državna lastnina v njih namreč sploh ne dopušča opredelitve koga drugega za primerne agenta. Kakovost in zmogljivosti izvajalcev pa je treba redno ugotavljati ter nadzirati s procesi akreditacij, ki ne zagotavljajo virov financiranja, zagotavljajo pa obseg njihovih zmogljivosti in kakovostno ponudbo.

2.4 Učinkovitost

Tajnikar (2016, str. 31) poudarja, da ima teoretski okvir javnega zdravstvenega sistema rdečo nit od vstopa posameznika v zdravstvo, ki je povezan s solidarnostjo in financiranjem zdravstva, do izvajalcev zdravstvenega varstva, kjer se večinoma odloča o učinkovitosti ter kakovosti zdravstva.

Pindyck in Rubinfeld (1998) ter Tajnikar (2003, str. 42) navajajo, da v ekonomski teoriji učinkovitost opredeljujemo s Paretovimi pravili učinkovitosti. V okviru sistema Paretovih pravil učinkovitosti se vprašanje definiranja učinkovitosti pojavlja v menjavi, proizvodnji in v povezavi med menjavo in proizvodnjo. Učinkovito stanje v celotnem gospodarstvu je doseženo le, če je hkrati dosežena učinkovitost v menjavi in proizvodnji, kar upošteva peto Paretoovo pravilo učinkovitosti. Učinkovito stanje je v gospodarstvu doseženo tedaj, kadar so relativne mejne koristi vseh parov blaga in storitev pri porabnikih izenačene z relativnimi mejnimi stroški vseh parov blaga in storitev pri proizvajalcih. V tem primeru je struktura proizvodnje usklajena s strukturo povpraševanja, z dano količino proizvodnih dejavnikov pa proizvajalci določenega gospodarstva »proizvedejo« maksimalno količino koristi za potrošnike.

Došenović Bonča (2014) opredeljuje pojem ekonomska učinkovitost izvajalcev zdravstvenih dejavnosti. V primeru blaga in storitev s področja zdravstvenega varstva torej lahko opredelimo tako ekonomsko učinkovitost v menjavi kot ekonomsko učinkovitost v proizvodnji, pri čemer ima ekonomska učinkovitost v obeh primerih element tehnične in element alokacijske učinkovitosti. Zdravstvene storitve predstavljajo največji delež blaga in storitev s področja zdravstvenega varstva.

Skela Savič (2016, str. 122) navaja, da je učinkovitost pomembna na vseh področjih dela v zdravstvu in v vseh funkcijah delovanja sistema. Le tako se lahko ultimativno dosežejo cilji izboljšav v zdravstvu, dostopnost in odzivnost ter poštenost pri financiranju. Merjenje učinkovitosti je zlasti pomembno, ko je na voljo malo sredstev za zdravstvo, saj le-to omogoča, da zdravstveni sistem proizvede boljše storitve s sredstvi, ki so na voljo. Številne oblike plačevanja zdravstvenih izvajalcev vplivajo na stroškovno učinkovitost njihovega delovanja. Če so izvajalci organizirani tako, da na njihovo vodenje ne morejo vplivati takšne spodbude s strani plačilnih instrumentov, za doseganje večje učinkovitosti ni smiselno uvajati zapletenega sistema plačilnih instrumentov.

Tajnikar (2016, str. 30–31) navaja, da naj bi mreža izvajalcev v javnem zdravstvenem sistemu temeljila na izvajalcih v državni lasti, pri katerih pa je zagotovo aktualno vprašanje, na koga lahko vplivajo spodbude za večjo učinkovitost in kakovost, ki izvirajo iz plačilnega sistema. Problem nastaja, ker so vsi izvajalci v lasti istega lastnika, to je države, in ker je njihova vloga v mreži izvajalcev javnega zdravstva določena s strani države. Država seveda lahko neposredno vodi svoje izvajalce, vendar v tem primeru ne potrebuje stimulatивnih plačilnih instrumentov. Če pa želi izkoristiti te učinke in se umakniti iz neposrednega vodenja izvajalcev, je treba odgovoriti na vprašanje, kdo znotraj javnega izvajalca lahko v večji učinkovitosti in kakovosti vidi tudi uresničevanje svojih zasebnih interesov ter deluje kot posameznik v smeri, ki naj bi jo zasledoval javni izvajalec. Takšno vlogo lahko prevzamejo zaposleni tako, da zahtevajo od izvajalca, pri katerem so zaposleni, večjo učinkovitost in višjo kakovost, s tem pa tudi ekstra profit, ki je prav tako vir za stimulatívno oblikovanje osebnih prejemkov zaposlenih.

Tajnikar (2016, str. 57) zagovarja stališče, da je treba v slovenskem zdravstvenem sistemu poudariti vlogo zaposlenih pri izvajalcih, saj lahko pri njih identificiramo jasen in močan zasebni motiv ter interes za povečevanje učinkovitosti in kakovosti. Da bi ta interes prišel do izraza tudi pri vodenju izvajalcev v smeri učinkovitosti in kakovosti, pa morajo zaposleni postati upravljavci, morajo imeti pravico do izbora vodstva, njihove plače pa morajo biti odvisne tudi od ekstra profita, ki ga ustvarja izvajalec. To pomeni, da plače zaposlenih pri javnih izvajalcih ne morejo biti del sistema plač v javnem sektorju. Te se morajo oblikovati avtonomno na ravni javnega izvajalca.

Učinkovitost zdravstva in gospodarstva sta povezani – nujno je treba izboljšati uporabo virov v zdravstvenem sektorju. Zdravstveni sektor je pomemben zaradi svojega posrednega in tudi neposrednega učinka na gospodarstvo: pomemben ni le zaradi učinka, ki ga ima na zdravje ljudi in njihovo produktivnost, ampak tudi zato, ker je postal eden največjih gospodarskih sektorjev v vsaki državi s srednjim in visokim dohodkom. Je velik delodajalec, pomemben lastnik, graditelj in potrošnik. Je tudi pomemben spodbujevalec raziskav in inovacij ter pomemben sektor v mednarodnem tekmovanju za ljudi, ideje in izdelke. Njegova pomembnost bo samo še rasla, in s tem tudi vloga njegovega prispevka k širšim družbenim ciljem (Zdravje 2020, 2014, str. 1–2).

Učinkovita uporaba virov v zdravstvenem sektorju lahko zajezi stroške. Od evropskih zdravstvenih sistemov se pričakuje, da povečajo učinkovitost in najdejo odgovore na nove izzive. Preoblikovanje storitev, pridobitev novih in prenos obstoječih pristojnosti, vzpostavitev struktur za plačevanje ter nagrajevanje prispevajo k stroškovni učinkovitosti. Zdravstveni sistemi, tako kot drugi sektorji, se morajo prilagoditi in spremeniti. Poročila o zdravstveni politiki organizacij, kot so npr. Evropska unija (EU) in OECD, to samo še potrjujejo (Zdravje 2020, 2014).

Zdravje 2020 se osredotoča na komplet učinkovitih celostnih strategij in ukrepov za soočanje z večjimi zdravstvenimi izzivi v regiji. Ti izzivi se nanašajo na nenalezljive in nalezljive bolezni. Na obeh področjih je potrebno skupno odločno ukrepanje javnega zdravja in zdravstvenega varstva. Učinkovitost teh pa temelji na ukrepih, ki se lotevajo enakosti, socialnih determinant zdravja, opolnomočenja in podpornih okolij. Zdravje 2020 potrjuje zavezo SZO in njenih držav članic zagotavljati univerzalno dostopnost do zdravstvenih storitev, vključno z dostopom do visokokakovostne ter cenovno dosegljive oskrbe in zdravil. Številne države so dosegle splošno dostopnost, toda marsikje je treba storiti korak naprej pri odpravi visokih neposrednih plačil za zdravstvene storitve, ki lahko posameznike ali cele družine pahnejo v revščino. Treba je zagotoviti dolgoročno vzdržnost in odpornost na ekonomske cikle, omejiti rast stroškov, na katere prekomerno vpliva ponudba, in se izogniti tratenju dragocenih virov ob hkratnem zagotavljanju ustrezne ravni finančne varnosti. Vrednotenje zdravstvene tehnologije in mehanizmi zagotavljanja kakovosti so še zlasti pomembni za prevzemanje odgovornosti ter zagotavljanje transparentnosti zdravstvenega sistema in so sestavni del kulture varnosti bolnikov (Zdravje 2020, 2014).

3 PERSONALIZIRANA MEDICINA IN URESNIČEVANJE TEMELJNIH NAČEL ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

Za določitev vplivov personalizirane medicine na uresničevanje temeljnih načel zdravstvenega varstva potrebujemo opredelitev personalizirane medicine. Na začetku magistrskega dela navajam nekaj definicij personalizirane medicine različnih avtorjev. Po pregledu literature iz preučevanega področja bi sam personalizirano medicino opredelil kot

proces prilagajanja medicine posamezniku. Personalizirana medicina omogoča odkrivanje in zdravljenje bolezni glede na posameznikove značilnosti (starost, spol, okoljski dejavniki, genomska slika, epigenetika itd.). Napredek na področju tehnologije bo omogočil prepoznavanje posameznikovega tveganja za pojav bolezni. Personalizirana medicina bo posamezniku vedno bolj omogočala oskrbo, preden bo zbolel, zato bo potreboval manj zdravljenja. Pomembno vlogo pri razvoju ima diagnostika, kamor spadajo sekvenciranje DNA, poznavanje genov, genomske slike posameznika ... Personalizirana medicina bo omogočala pridobivanje ogromne količine podatkov, ki jih bo treba obdelati za pridobivanje pomembnih informacij, ki bodo osnova za zdravstveno obravnavo, zdravljenje s sodobnimi, tudi biološkimi zdravili, ki bodo omogočala daljše in kakovostnejše življenje. Korak naprej predstavlja personalizirana medicina, ki bo omogočala odkrivanje vzrokov, ki bi povzročili nastanek bolezni. Personalizirana medicina bo omogočala obravnavo takšnega bolnika in preprečila pojav bolezni.

Živčec-Kalan (2003, str. 5) navaja, da je eden od temeljnih družbenih ciljev ohranjanje, krepitev in povrnitev zdravja prebivalcev. Država ima pravico in dolžnost, da z zakonom določa zagotovljeni obseg, kakovost ter dostopnost zdravstvenega varstva za vse prebivalce in določa prednosti pri uresničevanju zdravstvenega varstva.

Za opredelitev zdravstvenih sistemov se uporabljajo načela. Nekateri avtorji navajajo večje število načel, ki se po pomenu pogosto prekrivajo. Smiselna se mi zdi uporaba manjšega števila načel, ki so temeljna in dobro opisujejo javni zdravstveni sistem. Tako sem izbral delitev, ki jo uporablja tudi Tajnikar (2016, str. 23).

Tajnikar (2016, str. 23) navaja, da so temeljna načela javnih zdravstvenih sistemov solidarnost, dostopnost, kakovost in učinkovitost.

V nadaljevanju bom, na podlagi opredelitve personalizirane medicine in temeljnih načel zdravstvenega varstva v prvem in drugem poglavju magistrskega dela, identificiral vpliv personalizirane medicine na uresničevanje temeljnih načel. Znotraj posameznega načela bom opredelil pozitivne in negativne vplive personalizirane medicine na uresničevanje posameznega načela. Pri solidarnosti bom opredelil vpliv personalizirane medicine na: zdravstveno stanje, dohodek, starost, spol, kraj bivanja in zaposlitveni status posameznika. Vpliv personalizirane medicine na dostopnost bom opredelil glede na vpliv na finančno, geografsko in časovno dostopnost. Pri kakovosti bom opredelil vpliv diagnostike, farmakogenomike, bioloških zdravil, pojava redkih bolezni in vrednotenja zdravstvene tehnologije na uresničevanje načela kakovosti. Vpliv personalizirane medicine na učinkovitost bom opredelil glede na tehnično in stroškovno učinkovitost.

3.1 Solidarnost in personalizirana medicina

Tajnikar (2016, str. 23) navaja, da je solidarnost tisto načelo, ki daje zdravstvenim sistemom značaj javnega zdravstvenega sistema. Gre za sklepanje, da se ključni vidik solidarnosti oblikuje na področju financiranja zdravstvene dejavnosti. Upoštevamo solidarnost glede na naslednje postavke: zdravstveno stanje, dohodek, starost, spol, kraj bivanja in zaposlitveni status posameznika. Pojav personalizirane medicine ima na uresničevanje načela solidarnosti pozitivne in negativne vplive. Posamezne postavke bom umestil med pozitivne ali negativne vplive personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti.

3.1.1 Pozitivni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti

Solidarnost glede na zdravstveno stanje. Personalizirana medicina bo omogočala bolnikom prilagojeno zdravljenje v primeru, da se bo bolezen že pojavila. Zdravljenje bo prilagojeno posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti in ne samo glede na bolezen. Cilj personalizirane medicine je predvsem odkrivanje tveganj za pojav bolezni in preprečevanje, da bi do pojava bolezni sploh prišlo. Za klinično uporabo personalizirane medicine so pomembne informacije o genetskih raznolikostih pri posameznih boleznih.

Bošnjak (2012) navaja, da so za nekatere vrste raka že na voljo podatki o nukleotidnem zaporedju udeleženih genov. Bolniki, ki zbolijo za neko boleznijo in omogočijo objavo podatkov o svoji bolezni, npr. o zaporedju v genih ali celotnem genomu, so solidarni z bolniki, ki bodo za isto boleznijo zboleli v prihodnosti. Te informacije so pomembne za pridobivanje podatkov o genotipih določenih bolezni, ustvarjanje bank. V ZDA je leta 2015 aktualni predsednik Barack Obama začel Pobudo za precizno medicino. V kampanji, s katero želi približati pobudo prebivalcem, se je zavzel za vključitev čim večjega števila prebivalcev v program. Le tako bo mogoče pridobiti zadostno količino potrebnih informacij za uspešno zdravljenje in preprečevanje bolezni.

V primeru financiranja zdravstvenega varstva iz proračuna ali prispevkov bolni in zdravi plačujejo po enaki prispevni stopnji, zato lahko domnevamo, da bo personalizirana medicina ohranjala načelo solidarnosti glede na bolezen. V primeru plačila iz žepa pa se solidarnost glede na zdravstveno stanje ne ohranja. Posamezniki, ki zbolijo, morajo plačevati visoke stroške diagnostike in zdravstvenih storitev. V odstavku o solidarnosti glede na dohodek bom opredelil, zakaj je financiranje personalizirane medicine iz žepa manj verjetno.

Solidarnost glede na spol. Moški in ženske imamo različna tveganja za pojav nekaterih bolezni, nekatere bolezni so vezane izključno na spol. Na spol je vezan tudi pojav različnih rakavih obolenj. Najpogostejši je pri moških rak pljuč, debelega črevesa in danke ter kožni rak, pri ženskah pa je najpogostejši rak dojke, sledita mu kožni rak in rak debelega črevesa ter danke. Na voljo so že številna tarčna zdravila za zdravljenje rakavih obolenj, ki so

povezana s spolom bolnikov. Na področju zdravljenja raka je bil v zadnjih letih, tako pri moških kot pri ženskah, dosežen velik napredek. Napredek na področju diagnostike in zdravljenja omogoča pri nekaterih oblikah raka ozdravitev, pri drugih oblikah pa značilno daljše preživetje. Personalizirana medicina omogoča odkrivanje in zdravljenje bolezni ne glede na spol, pri plačevanju prispevkov znotraj OZZ tudi ni razlik glede na spol, zato lahko zaključim, da personalizirana medicina ohranja solidarnost glede na spol.

Solidarnost glede na starost. Personalizirana medicina omogoča odkrivanje in zdravljenje bolezni ne glede na starost. Cilj medicine je daljše in kakovostno življenje. V prihodnosti bo personalizirana medicina napovedovala pojav bolezni in omogočala zdravstveno obravnavo, preden bo bolezen nastopila.

Tajnikar in Došenović Bonča (2015) navajata, da diagnostika v personalizirani medicini ne bo diagnostika o vrsti bolezni, pač pa diagnostika o prihodnjem dogajanju v posameznikovem telesu (prognostika). Te informacije bodo podlaga tudi za opredeljevanje neke vrste virtualne slike telesa posameznika, ki mu bo na voljo »on-line« in za vsak trenutek v življenju.

Za zdravstveno varstvo danes je značilna medgeneracijska solidarnost. Aktivno prebivalstvo plačuje prispevke za OZZ, s tem izkazuje solidarnost do otrok in šolarjev, nižje prispevne stopnje imajo tudi upokojenci, ki pa so največji porabniki zdravstvenih storitev. Podobno situacijo lahko pričakujemo pri uveljavljanju personalizirane medicine. V prihodnosti, ko bo diagnostika postala prognostika, pa lahko pričakujemo drugačno stanje. Že v mladosti bo lahko posameznik naredil prognostične preiskave, ki bodo napovedale tveganje za pojav bolezni. S pomočjo novih metod bo verjetno omogočeno popravljanje napak, še preden bo posameznik zbolel. Tako bo več sredstev porabljenih za obravnavo mladih ljudi. Od financiranja zdravstvenega varstva pa bo odvisno uresničevanje načela solidarnosti glede na starost.

3.1.2 Negativni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti

Solidarnost glede na dohodek. S stališča financiranja OZZ v trenutnih razmerah solidarnost glede na dohodek obstaja. V okviru OZZ zavarovanci plačujejo prispevke v relativni vrednosti glede na dohodek, torej bogati plačujejo več kot revni. Večina prebivalstva plačuje tudi premijo za prostovoljno zdravstveno zavarovanje, ki predstavlja za vse fiksni znesek. Pri prostovoljnem zdravstvenem zavarovanju se načelo solidarnosti glede na dohodek ne uresničuje.

Vpliv personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti glede na dohodek bom opredelil glede na financiranje znotraj javnega zdravstvenega sistema.

Tajnikar in Došenović Bonča (2015) ugotavljata, da je mesto in vlogo personalizirane medicine v javnih zdravstvenih sistemih treba analizirati z vidika financiranja zdravstva, koordinacije zdravstvene dejavnosti in izvajalcev zdravstvene dejavnosti. Pri tem pa imamo možnost, da personalizirano medicino umestimo v (Tajnikar & Došenović Bonča, 2015):

- javno oziroma državno financiran sistem z državnim proračunom za zdravstvo ali skladom obveznega zdravstvenega zavarovanja;
- sistem z zdravstvenimi zavarovalnicami kot plačnikom in organizatorjem zdravstvene dejavnosti in
- tržni sistem, v katerem so kupci posamezniki in podjetja.

Državni proračun ali sklad obveznega zdravstvenega zavarovanja omogočata kolektivno financiranje zdravstva, a le v obliki omejene košarice dobrin, in sicer le v obsegu razpoložljivih sredstev, čeprav so potrebe po zdravstvu pri posamezniku neomejene. Pri tem lahko vedenje posameznikov ob njihovem vstopu v zdravstvo usmerjamo s spodbudami na strani povpraševanja (doplačila, odbitki, vratarstvo, mreža). Te spodbude vplivajo na dostopnost do zdravstva in s tem delno regulirajo racionalno izražanje potreb posameznikov po zdravstvenih dobrinah. Pri prispevkih veljajo vsa solidarnostna načela, pri plačilu premij pa le razpršitev tveganja in spolna ter starostna solidarnost. V takih razmerah je dostop do dobre polovice zdravstvenih dobrin javnega zdravstva pogojen s prostovoljnim doplačilom k obvezno plačanim prispevkom (Tajnikar, 2016b, str. 146–156).

V javnih sistemih zaradi solidarnosti nastaja potreba po koordinaciji med omejenim obsegom sredstev za zdravstvo in neomejenimi potrebami potrošnikov. V javnih zdravstvenih sistemih ni mogoče v celoti zadovoljiti potrebe po zdravstvenih dobrinah na solidaren način. Da ne bi pomembnega dela zadovoljevanja potreb prepustili plačevanju iz žepa, nastaja prostor za zdravstveno zavarovanje. Zdravstveno zavarovanje predstavlja prehod med solidarnostnim dostopom do zdravstvenih dobrin in dostopom brez elementov vsake solidarnosti, t.i. plačilom iz žepa. To vlogo lahko zdravstveno zavarovanje uresničuje, kadar (Tajnikar & Došenović Bonča, 2015):

- je organizirano na način, da vsaj delno omejuje izražanje potreb po zdravstvenih dobrinah in
- zagotavlja določene oblike razpršitve ter delitve tveganj, ki izhajajo iz nastanka bolezenskega stanja pri posameznikih.

Ti dve možnosti pojasnjujeta, zakaj je zdravstveno zavarovanje običajni sestavni del javnih zdravstvenih sistemov.

Tajnikar in Došenović Bonača (2015) navajata, da temelji zavarovalništvo na predpostavki, da se škode pojavljajo pri posameznikih slučajno in ob različnem času, posameznik pa

njihovega nastanka ne more popolnoma nadzorovati. Zavarovalništvo pomeni zbiranje denarja pri večjem številu zavarovancev, da bi lahko pokrivali škodo pri tistih posameznikih, ki v resnici utrpijo škodo. Posameznik je lahko zavarovan tudi »pri sebi« in sicer tako, da varčuje denar za morebitne prihodnje škode, ki se mu lahko zgodijo.

Pojavljanje škod pri personalizirani medicini ima določene posebnosti, ki odločilno vplivajo na možnost financiranja personalizirane medicine s pomočjo zdravstvenega zavarovanja. Pojavljanje škod pri posamezniku je namreč bistveno manj slučajno kot pri klasični medicini. Prav nasprotno je cilj personalizirane medicine prav v tem, da napoveduje zdravstveno stanje in s tem čim bolj zmanjša slučajnost pojavljanja ter tudi velikost škod pri posamezniku. Zato se vsaj z vidika zavarovanja zmanjša potreba po ustvarjanju bazena zavarovancev. Bazen torej skoraj ne služi cilju pokrivanja slučajno nastalih škod, pač pa le cilju boljšega medčasovnega poslovanja zavarovalnic z denarjem, če domnevamo, da se škode in potrebe po zdravstvenih izdatkih pri posameznikih ne pojavljajo istočasno. Zato je zavarovalništvo v primeru personalizirane medicine omejeno na posameznika, in sicer s ciljem, da olajša zagotavljanje denarja pri posamezniku, ko nastanejo škode v času njegovega življenja. Zavarovalnice lahko posamezniku pomagajo varčevati (Tajnikar & Došenović Bonča, 2015):

- za škode, ki mu jih personalizirana medicina napoveduje (zdravljenja posledic genomske slike posameznika);
- za pokrivanje obveznosti za nazaj za škode, ki so že nastale, a mu je personalizirana medicina omogočila preživetje in
- za škode, ki preko uporabe personalizirane medicine preprečujejo nastajanje prihodnjih škod (kot so stroški spreminjanja genomskih slik, preiskav za opredeljevanje posledic za zdravje z vidika genomske slike posameznika, preventivne terapije za preprečevanje nastanka posledic genomske slike in nadzora sprememb v telesu posameznika).

V bistvu gre v teh primerih za prenos funkcij iz sistema zavarovanja »pri sebi« na zdravstvene zavarovalnice. Zavarovalnice bi lahko racionalneje (zaradi delitve dela) ponudile tudi managiranje uporabe personalizirane medicine pri posamezniku. Ker pri personalizirani medicini posameznik lahko vpliva na nastanek škod, bi managiranje zdravja posameznikov in njihovih zavarovancev zahtevale verjetno kar zavarovalnice same.

Odsotnost slučajnosti, poudarek na posamezniku in zlasti zelo različne zdravstvene napovedi kot del prognostike personalizirane medicine, bi zelo verjetno vodile do zelo različnih premij za financiranje personalizirane medicine. Podobno kot zdravstvene zavarovalnice pogosto v skladu s svojimi načeli diferencirajo zavarovalne premije glede na spol, starost in dejavnost zavarovancev, bi bilo smiselno pričakovati, da bi bile zavarovalne premije za personalizirano medicino določene glede na genomsko sliko posameznika in dejavnike, ki vplivajo na to sliko. Škodni zahtevki pri posamezniku bi namreč bili pri personalizirani medicini

neposredno povezani z njegovo genomsko sliko. Sklenitev zdravstvenega zavarovanja za personalizirano medicino pa bi bil tudi vstop v to vrsto medicine. Zaradi navedenega zdravstveno zavarovanje ne bi vnašalo v financiranje personalizirane medicine solidarnosti. Prav tako zdravstveno zavarovanje ne bi vnašalo učinkov razpršitve tveganja.

Plačevanje personalizirane medicine preko obveznega zdravstvenega zavarovanja ali državnega proračuna je vprašljivo. Podobno kot pri zdravstvenem zavarovanju tudi tu ne bi nastala že vnaprej priznana potreba po razpršitvi tveganja, ki je eden temeljnih razlogov za financiranje zdravstva preko OZZ ali državnega proračuna. V bistvu bi ta dva načina financiranja personalizirane medicine v določeni meri lahko koristila le z vidika obsega tekočih sredstev za tako financiranje personalizirane medicine, saj bi z ustreznim prelivanjem sredstev med posamezniki obvezno zdravstveno zavarovanje ali državni proračun potrebovala manj sredstev za financiranje personalizirane medicine, kot bi bila vsota potrebnih sredstev pri posameznikih, ki bi jo financirali z zavarovanjem »pri sebi« oziroma plačevanjem »iz žepa«. Zavedati se moramo, da obveznega zdravstvenega zavarovanja ali financiranja iz državnega proračuna nimamo zaradi razpršitve tveganja, pač pa ga na področju zdravstva uvajamo kot ključni del javnih zdravstvenih sistemov zaradi solidarnosti (Tajnikar & Došenović Bonča, 2015).

Personalizirana medicina predstavlja novost na področju doseganja zdravja. Uvajanje novosti v javnih sistemih je precej počasno, podobno velja tudi za uvajanje v javni zdravstveni sistem. Tako je za umeščanje personalizirane medicine v javne zdravstvene sisteme, vsaj na začetni stopnji uvajanja, mogoče predvidevati plačevanje iz žepa.

Tajnikar in Došenović Bonča (2015) navajata, da v trenutni fazi razvoja predstavlja personalizirana medicina dodatek k tradicionalni medicini, ki jo tako ali drugače financiramo v javnih zdravstvenih sistemih. Tudi plačevanje personalizirane medicine je »dodatek« k običajnim virom financiranja zdravstva v javnih zdravstvenih sistemih. Tako financiranje lahko razumemo kot neke vrste nadstandard, ki ga plačuje posameznik za dodatne storitve, ki so namenjene prav njemu, zadnje – torej usmerjenost na posameznika – pa je v sami definiciji personalizirane medicine. Prav pri plačevanju personalizirane medicine iz žepa se še v večji meri pojavi potreba po managiranju zdravja, v katero spada tudi optimizacija stroškov. Če lahko to managiranje opravi splošni zdravnik z vidika zdravja, pa ta tega vidika managiranja v okviru personalizirane medicine ne bo sposoben opraviti. Prav zato bomo za managiranje zdravja v okviru personalizirane medicine potrebovali v prihodnje posebne vrste specialistov.

Financiranje personalizirane medicine iz žepa ima dve slabosti, ki lahko bistveno upočasnita njen razvoj (Tajnikar & Došenović Bonča, 2015):

- zelo visoki izdatki posameznikov za personalizirano medicino onemogočajo njeno masovno uporabo in
- popolna odsotnost solidarnosti.

Za to obliko financiranja personalizirane medicine je značilna popolna odsotnost solidarnosti, kar pomeni, da njen pojav v tem primeru ne bi krepil javnega zdravstvenega sistema, pač pa bi ga v veliki meri razkrajal. Posamezniki z bolj izrazitimi bolezenskimi znaki z vidika personalizirane medicine bi morali bistveno večje izdatke nositi sami, dostopnost do te vrste medicine bi bila omejena za posameznike z nižjimi dohodki in brezposelne. Tudi ta pomanjkljivost financiranja personalizirane medicine bi zelo omejila njeno uveljavitev (Tajnikar & Došenović Bonča, 2015).

Če povzamem, personalizirana medicina ruši načelo solidarnosti glede na dohodek, saj v primeru financiranja personalizirane medicine iz OZZ ni potrebne razpršitve tveganja, v primeru plačila preko zdravstvenega zavarovanja bi posamezniki plačevali različne prispevke glede na genomsko sliko, pri plačevanju iz žepa pa je solidarnost popolnoma odsotna.

Solidarnost glede na kraj bivanja. Kraj bivanja je pomemben z vidika dostopnosti do zdravstvenih storitev. Mreža izvajalcev na primarni ravni je prebivalcem Slovenije dobro dostopna, saj so ambulate družinskih zdravnikov v okviru zdravstvenih postaj ali zasebne splošne ambulate v vseh večjih krajih. V primeru napotitev na sekundarno ali terciarno raven je dostopnost otežena. Glede na mesto bivanja obstaja solidarnosti, saj imajo bolniki na voljo plačan prevoz ali nadomestilo za prevoz v primeru, da storitev ni na voljo v bližnji zdravstveni ustanovi. V primeru personalizirane medicine bodo storitve verjetno na voljo le v nekaj centrih po državi. Za nekatere prebivalce bodo te storitve še vedno blizu, za večino pa bodo centri bolj oddaljeni, kot to sedaj velja za sekundarni nivo. Glede na omenjeno, bi večjemu številu prebivalcev, glede na sedanji sistem, pripadal prevoz ali nadomestilo. To je povezano z višanjem stroškov in je verjetno neuresničljivo. Vpliv personalizirane medicine ne uresničuje načela solidarnosti glede na mesto bivanja.

Solidarnost glede na zaposlitev. Zaletel-Kragelj et al. (2007) navajajo, da sta zaposlenost in višina dohodka dejavnika, ki odločilno vplivata na socialni in ekonomski položaj posameznika. Revščina je eden najmočnejših dejavnikov, ki vpliva na zdravje ljudi.

Med zaposlenimi in nezaposlenimi v Sloveniji je prisotna solidarnost, glede na vrsto zaposlitve pa ni popolne solidarnosti. Zaposleni pri pravnih osebah v zdravstveno blagajno prispevajo bistveno več kot zaposleni pri zasebnikih ali samozaposleni. Za zaposlene pri pravnih osebah namreč ni zgornje meje pri določanju osnove za zdravstvene prispevke, zasebniki pa to zgornjo mejo imajo (Kajba, 2010, str. 18).

Personalizirana medicina ne omogoča uresničevanja načela solidarnosti glede na zaposlitev. V primeru plačevanja personalizirane medicine iz žepa nezaposleni nimajo sredstev, ki bi jim omogočala plačevanje dragih preiskav in zdravljenja v okviru personalizirane medicine. V primeru plačevanja personalizirane medicine iz OZZ pa ni solidarnosti med različnimi vrstami zaposlitve, saj zaposleni pri pravnih osebah in zaposleni pri zasebnikih niso izenačeni glede plačevanja prispevkov.

Identifikacijo vpliva personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti sem razdelil glede na šest vrst. Pozitiven vpliv personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti sem pripisal naslednjim trem vrstam solidarnosti: glede na zdravstveno stanje, spol in starost. Vplivu personalizirane medicine na uresničevanje solidarnosti glede na dohodek, mesto bivanja in dohodek sem pripisal negativen vpliv. Ugotavljam, da pojav personalizirane medicine omogoča ohranjanje solidarnosti le znotraj državno proračunskega financiranja zdravstva ali obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zasebno zdravstveno zavarovanje predstavlja prehod med solidarnostnim dostopom do zdravstvenih dobrin in dostopom brez elementov vsake solidarnosti, t.i. plačilom iz žepa. V primeru financiranja personalizirane medicine iz žepa ne uresničujemo načela solidarnosti, poleg tega pa je onemogočena masovna uporaba, kar zavira razvoj personalizirane medicine.

3.2 Dostopnost in personalizirana medicina

Krovna cilja strategije Zdravje 2020, ki jo je 53 evropskih držav članic SZO sprejelo leta 2012 na 62. zasedanju Regionalnega odbora SZO za Evropo, sta (WHO, 1998):

- boljše zdravje in blagostanje ter manj neenakosti v zdravju prebivalcev in
- uspešen, kakovosten ter stabilen zdravstveni sistem, ki se učinkovito prilagaja potrebam prebivalstva in je dostopen za vse prebivalce.

Personalizirana medicina omogoča izpolnjevanje teh ciljev na področju boljšega zdravja in blagostanja prebivalcev EU, glede neenakosti pa je močno vezana na financiranje zdravstvenega varstva in načelo solidarnosti. Cilj strategije Zdravje 2020 je tudi vsem dostopen zdravstveni sistem, zato bom analiziral, kako vpliva personalizirana medicina na dostopnost do zdravstvenih storitev.

Vpliv personalizirane medicine na dostopnost bom opredelil glede na geografsko, finančno in časovno dostopnost. Personalizirana medicina ima na dostopnost tako pozitivne kot tudi negativne učinke.

3.2.1 Negativni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela dostopnosti

Geografska dostopnost. Tajnikar in Došenović Bonča (2015) navajata, da personalizirana medicina ne reagira le na nastanek bolezni in potrebe po terapiji, kot je to značilno za tradicionalno medicino, pač pa upošteva in svoja dejanja utemeljuje na spremljanju ter razkrivanju ključnih dogajanj v človekovem telesu s ciljem, da ohranja in vzdržuje v čim večji meri zdravje v celotni življenjski dobi posameznika. Personalizirana medicina preusmerja svojo dejavnost od prebivalstva k posamezniku. Ta zasuk vpliva na organiziranost in dejavnost izvajalcev, dobaviteljev ter podizvajalcev v zdravstvu. Tradicionalna medicina poskuša s svojo dejavnostjo ustvarjati dodano vrednost (v smislu izboljšanja zdravstvenega stanja in življenja) v fazah preventive, urgence, primarnega zdravstvenega varstva, specialističnega zdravstvenega varstva, bolnišničnega zdravstvenega varstva, dolgotrajne oskrbe in paliativne oskrbe, če faze ustvarjanja dodane vrednosti razporedimo skladno z življenjskimi obdobji ter načinom vstopa prebivalstva v zdravstveno varstvo. Ta veriga ustvarjanja dodane vrednosti se pri personalizirani medicini spremeni vsaj z dveh vidikov (Tajnikar & Došenović Bonča, 2015):

- Gre za zasuk od izolirane obravnave posamezne faze v vseobsežno obravnavo vseh omenjenih faz. Tako zdravstvo ne poskuša več maksimizirati uspešnosti (v smislu ustvarjanja čim višjega zdravstvenega stanja) zgolj v posamezni fazi, ločeno od drugih faz, pač pa v optimiziranju (torej ne maksimiziranju) uspešnosti zdravstva v vseh fazah. Lahko bi dejali, da bo genetika posameznika določala, katera od opisanih faz je za človeka pomembnejša in zahteva več pozornosti. Zato bo posameznik tudi vstopal v opisano verigo vrednosti zdravstva na različnih mestih. Posamezne faze pa bodo dobile vsaj z vidika personalizirane medicine tudi različen poudarek.
- Gre tudi za uvedbo nove faze zdravstvenih obravnav, to je prognostika. V prej omenjeni verigi vrednosti bi jo lahko postavili po vsebini na začetek, torej pred preventivo, praktično pa bi bila to faza zdravstvene obravnave, ki bi ob razviti obliki personalizirane medicine spremljala vse faze prej omenjene verige vrednosti. Če se strinjamo, da je personalizirana medicina v središču opredeljena z vse boljšim razumevanjem človekovega genoma, je tudi razumljivo, da se uveljavlja nova faza v verigi vrednosti zdravstvene dejavnosti, to je prognostika, ki izhaja iz genomske slike. Prognostika bi obsegala vse dejavnosti, ki napovedujejo posledice človekovega genoma za njegovo zdravje, pa tudi vse načine spreminjanja človekovega genoma, ki so potrebni, da ne bi prišlo zaradi njega do negativnih posledic za človekovo življenje.

V tradicionalni medicini je vstopu v sistem zdravstvenih storitev namenjen primarni nivo, ki je posamezniku geografsko blizu, zato lahko rečemo, da je geografska dostopnost do tradicionalne medicine dobra. Primarni nivo ima vlogo vratarja za sekundarno raven.

Tajnikar in Došenović Bonča (2015) sklepata, da bo verjetno z vidika personalizirane medicine manj pomembno primarno zdravstveno varstvo, saj tudi vratarska funkcija ne bo več potrebna, zmanjšal se bo pomen urgence, ker bo njeno potrebo preprečevala prognoza, spremenila se bo vsebina preventive, ki ne bo preventiva »na slepo« z vidika posameznika, kar je značilno za današnjo preventivo, saj je ta namenjena prebivalstvu in ne posamezniku. Personalizirana medicina bo potrebovala preventivo pri posamezniku, še vedno bo terapija zahtevala bolnišnično varstvo in specialistične obravnave, težava dolgotrajne oskrbe pa bi se morala zmanjšati. Preventiva se bo spremenila tudi v smeri, da bo obsegala tiste zdravstvene dejavnosti, ki bodo preprečevale posledice pomanjkljivih genomskih slik, ali pa celo spreminjala same genomske slike. Zato bo v večji meri vezana na bolnišnično in specialistično dejavnost. V personalizirani medicini bo spremenjena tudi vloga zdravnika in drugega medicinskega osebja, zdravstveno osebje pa bo vsaj zaenkrat in glede na današnjo zdravstveno tehnologijo ostalo ključno le v bolnišničnih obravnavah.

Glede na omenjeno bo v personalizirani medicini zmanjšana oz. spremenjena vloga primarnega zdravstva, ki ne bo opravljalo funkcije vratarja za sekundarni nivo, zato bo tudi dostop do zdravstvenih storitev boljši. Pri uvajanju personalizirane medicine imajo pomembno vlogo diagnostika, nove tehnologije in usposobljenost zdravstvenega kadra. Kompleksnost personalizirane medicine bo vsaj v fazi uvajanja povzročila slabšo dostopnost za prebivalce, ki živijo na periferiji. Tudi z vidika smotrne uporabe sredstev za investiranje v opremo, kadre in storitve bo treba določiti optimalno število izvajalcev storitev. To število izvajalcev pa bo določalo dostop do personalizirane medicine. Poleg koordinacije med velikostjo košarice zdravstvenih dobrin, ki jo zagotavljamo na solidarnostni način, in obsegom sredstev za kolektivno financiranje te košarice, je vloga države tudi koordinacija med velikostjo košarice ter mrežo izvajalcev, ponudnikov zdravstvenih storitev. Personalizirana medicina bo omogočala številnejše storitve pri manjšem številu izvajalcev, zato bo geografska dostopnost do zdravstvene obravnave slabša.

Finančna dostopnost. Jain (2015, str. 703) navaja bojazen, da bodo genomika in povezane tehnologije povečale razlike na več ravneh, zaradi neenake uporabe personalizirane medicine med populacijo. Pri študiji, narejeni v ZDA, je bila neenaka obravnava manjšine bolnikov v ZDA pripisana številnim faktorjem, vključno z revščino, rasizmom, neenakim dostopom do zdravstvenega varstva in povečanih stroškov, povezanih z genetskim testiranjem ter postopki zdravljenja. Genomske tehnologije bodo zagotovile nove možnosti zdravstvene oskrbe, zato ne smemo zavirati napredka na tem področju. Zbirke genetskih podatkov naj bi bile razširjene na različne populacije. Za uveljavitev personalizirane medicine je pomembno določiti tudi negenetske dejavnike, ki se med populacijami zelo razlikujejo in imajo lahko pomembno vlogo pri interakcijah z genetskimi faktorji. Analize teh učinkov in interakcij so lahko še posebej pomembne. Za analize bodo potrebne obširne, drage, dolgoročne študije, za najboljšo izkoriščenost podatkov, ki jih personalizirana

medicina ponuja. Zdravniki in javnosti morajo biti educirani o koristih kot tudi omejitvah personalizirane medicine. Takšni ukrepi prispevajo k zmanjšanju neenakosti v zdravju.

Baird (2016) navaja, da si politike zdravstvenega varstva prizadevajo zagotavljati zaščito prebivalcev pred finančnimi tveganji, povezanimi z večanjem potreb po zdravstveni oskrbi. Z naraščanjem stroškov za zdravstveno oskrbo v številnih državah povišani stroški vodijo do plačil iz žepa. Kot sem razložil že v poglavju o solidarnosti in personalizirani medicini, takšne oblike plačevanja številnim posameznikom onemogočajo dostop do sodobnih zdravstvenih storitev.

Na področju diagnostičnih preiskav in zdravljenja je dostopnost do diagnostike v tesni povezavi s solidarnostjo in načinom financiranja. V primeru, ko govorimo o uresničevanju načela solidarnosti, lahko govorimo tudi o boljši dostopnosti. Torej, ko so diagnostične preiskave plačane s strani državnega proračuna ali prispevkov, je dostopnost do diagnostičnih preiskav boljša. Tajnikar in Došenović Bonča (2015) navajata, da je smiselno iz javnih sredstev za zdravje financirati vsaj tiste diagnostične preiskave, o potrošnji katerih ne odloča posameznik glede na svoje preference, pač pa njihova potrošnja izhajajo iz objektivno ugotovljenega zdravstvenega stanja. Ker OZZ ali državni proračun uveljavljata solidarnost, je z njima smiselno financirati tiste zdravstvene dobrine, o potrošnji katerih ne odloča posameznik glede na svoje preference, pač pa njihova potrošnja izhajajo iz objektivno ugotovljenega zdravstvenega stanja. Pri zdravstvenem zavarovanju gre za financiranje košarice zdravstvenih dobrin, o potrošnji katerih odloča posameznik glede na svoje preference, ki ne izražajo nujno njegovega zdravstvenega stanja. Glede na ta kriterij bi bilo smiselno stroške personalizirane medicine pokrivati solidarnostno, kadar gre za stroške ugotavljanja človekovega DNA zaporedja in genoma ter zbiranja informacij, potrebnih za opredeljevanje genomske slike posameznika. S tem posamezniku zagotovimo solidarnostni dostop do faze prognoze v personalizirani medicini. Ker je odločitev o uporabi prognoze stvar njegovih preferenc, pa bi financiranje postopkov spreminjanja genomske slike, preiskav za opredeljevanje posledic za zdravje z vidika genomske slike posameznika, preventivne terapije za preprečevanje nastanka posledic genomske slike, zdravljenja posledic genomske slike posameznika, nadzora sprememb v telesu posameznika, stroškov novih zdravil in medicinsko tehničnih pripomočkov, povezanih s personalizirano medicino in managementa zdravja posameznika moral posameznik zagotoviti s pomočjo zdravstvenega zavarovanja. Ta sklep v veliki meri temelji na tem, da je uporaba genomske informacije pravica posameznika, v katero nihče ne more posegati.

Jakka in Rossbach (2013) ugotavljata, da postaja personalizirana medicina participativna, in to vključuje bolnikovo odločitev o lastnem zdravju. Takšen model zahteva učinkovita orodja za upravljanje velikih količin osebnih informacij. Ta pristop je poznan kot P4 medicina: napovedna, preventivna, personalizirana in participativna medicina (angl. *predictive, preventive, personalized, participatory*). Bolnik se lahko odloča o svojem zdravju le, če ima

na voljo dovolj informacij o svojem stanju, možnostih diagnostike, zdravljenja, rehabilitacije, preventive, za to pa potrebuje dostop do teh informacij ali pomoč pri manageriranju lastnega zdravja.

V personalizirani medicini ima velik pomen dostop do informacij. Prebivalci bodo potrebovali informacije o svojem zdravstvenem stanju oz. dogajanju in tudi informacije o priporočenih postopkih. Ta zasuk bi zahteval uvedbo določene oblike managementa zdravstvenega stanja posameznika in tudi nove organizacijske oblike. Razvoj personalizirane medicine je v tesni povezavi z razvojem informacijsko-komunikacijske tehnologije, kar bo izboljšalo dostop do informacij.

Vprašanje financiranja personalizirane medicine se navezuje na vprašanje vloge solidarnosti pri financiranju personalizirane medicine. Njeno financiranje preko zdravstvenega zavarovanja ne uveljavlja solidarnosti, glede na dohodek, spol, starost, zaposlenost, naseljenost in genomsko sliko. Pri financiranju personalizirane medicine se postavlja vprašanje smiselnosti in možnosti uveljavljanja solidarnosti glede na genomsko sliko posameznikov. Stroški personalizirane medicine so lahko zelo različni glede na genomsko sliko posameznika. Zato sta aktualni vprašanji (Tajnikar & Došenović Bonča, 2015):

- ali je treba zagotoviti financiranje personalizirane medicine posameznikov ne glede na njihove genomske slike in
- ali je smiselno zanemariti razlike med posamezniki glede na dohodek, zaposlenost in naseljenost, torej dejavnike, ki vplivajo na posameznikove možnosti financiranja različnih stroškov personalizirane medicine.

Pri iskanju odgovorov na ti dve vprašanji je treba upoštevati, da je solidarnost politični in ne ekonomski koncept in da se področja solidarnosti določajo politično. Toda znotraj tega načela je treba upoštevati tudi načelo, ki odloča, katere zdravstvene dobrine je znotraj javnih zdravstvenih sistemov smiselno financirati preko obveznega zdravstvenega zavarovanja ali državnega proračuna, in katere preko zdravstvenega zavarovanja (Tajnikar, 2016b, str.147).

Pri personalizirani medicini se v klinično prakso uvajajo nove tehnologije in nove diagnostične preiskave. Novosti po navadi pomenijo tudi višje cene diagnostične opreme, materialov in tudi stroške, povezane s kadri ter izobraževanjem izvajalcev. Glede na hiter razvoj diagnostične tehnologije je pričakovati, da bo v stopnji uvajanja personalizirane medicine ustrezna le nova in neprestano posodobljena diagnostična tehnologija, ki bo na voljo le pri majhnem številu specializiranih ponudnikov. To bo vplivalo tudi na slabšo dostopnost, verjetno pa na večjo kakovost in učinkovitost storitev.

Personalizirana medicina ne omogoča uresničevanja načela finančne dostopnosti. V primeru plačevanja s strani zasebnega zdravstvenega zavarovanja in plačil iz žepa nekateri posamezniki storitev ne bodo sposobni plačati.

3.2.2 Pozitivni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela dostopnosti

Časovna dostopnost. Personalizirana medicina omogoča hitrejšo dostopnost do zdravstvenih storitev. Boljše diagnostične metode omogočajo hitrejšo in natančnejšo postavitev diagnoze, na osnovi česar se lahko zdravljenje začne prej, če je tako ugodneje za bolnika. Tako bolniku skrajšamo čas okrevanja in tudi izboljšamo kakovost življenja v času bolezni. Stroški zdravstvene oskrbe so nižji v primeru, da se uporabijo že ustaljeni načini zdravljenja. Bolnik pride do njemu najprimernejše diagnostike in načina zdravljenja že na začetku, tako tudi ne zasede kapacitet nepotrebne diagnostike in zdravljenja, ki so lahko optimalne za druge bolnike. V prihodnosti, ko bo diagnostika postala prognostika in bo mogoče napovedati pojav bolezni, bo posameznik v svoje zdravje lahko »investiral« še v stanju zdravja, zato bo potreboval manj kurativnega zdravljenja. Ker se posameznikov genom tekom življenja skoraj ne spreminja, je smiselno prognostične preiskave opraviti čim prej v mladosti, dokler še ne zbolimo. Številne diagnostične preiskave se lahko opravijo neodvisno od zdravstvenega stanja. V primeru odkritja tveganja za pojav določene bolezni se bolniku s pomočjo sodobnih tehnoloških postopkov lahko odpravi vzrok, ki bi v prihodnosti povzročil bolezen. V personalizirani medicini se bo pomen prognostike večal, odstranjevanje vzrokov potencialnih bolezni bo zmanjševalo pomen kurativni medicini. Personalizirana medicina ima torej ugoden vpliv na časovno dostopnost do zdravstvenih storitev, prognostike in obravnave posameznika.

3.3 Kakovost in personalizirana medicina

Med vsemi štirimi obravnavanimi načeli bo personalizirana medicina verjetno najugodnejše vplivala na načelo kakovosti v zdravstvenem varstvu. V uvodnem poglavju o personalizirani medicini sem precej pozornosti namenil diagnostiki, zdravljenju, redkim boleznim in vrednotenju zdravstvene tehnologije. V nadaljevanju bom te komponente opisal in predstavil njihove pozitivne vplive na uresničevanje načela kakovosti.

Dejavnost spremljanja in izboljševanja kakovosti zdravstvene oskrbe je glavna prioriteta vseh razvitih držav, skupaj z zagotavljanjem dostopnosti do storitev ter finančno vzdržnostjo zdravstvenega sistema. Slovenija je tako kot večina razvitih držav s sprejetjem Nacionalne strategije za kakovost in varnost v zdravstvu pospešila sprejem ukrepov na področju zagotavljanja kakovosti oskrbe ter varnosti pacientov. Kakovost zdravstvene obravnave je temelj uspešnega zdravljenja. Zdravstveno varstvo predstavlja pomemben del zdravstvenega sistema, katerega končni cilj je izboljšanje zdravstvenega stanja. Da bi lahko izpolnili

pričakovanja glede učinkovitosti in varnosti zdravstvenega sistema, je treba zagotoviti ustrezno kakovost zdravstvenih sistemov (Poldrugovac & Simčič, 2010).

Tajnikar in Došenović (2003b, str. 15) navajata, da se poslovanje v organizacijah zdravstvenega varstva v Sloveniji še vedno meri predvsem s storitveno-proizvodnega vidika ob opredeljevanju ekonomskega rezultata na koncu obračunskega obdobja. Zato kakovost dela in storitev ostaja v ozadju. Miselno naravnost vseh v zdravstvenem varstvu bi bilo smiselno preusmeriti tudi v kakovost dela in storitev zdravstvenega varstva ter ne le stroškovno učinkovitost.

V nadaljevanju bom predstavil pozitivne vplive pomembnih komponent personalizirane medicine na uresničevanje načela kakovosti. Predstavil bom vpliv diagnostike, farmakogenetike, zdravljenja z biološkimi zdravili, zdravljenje redkih bolezni z zdravili sirotami ter vrednotenje zdravstvene tehnologije na uresničevanje načela kakovosti.

Diagnostika. Jain (2015, str. 35–37) navaja, da bosta imeli molekularna diagnostika in uporaba diagnostičnih testiranj ključno vlogo pri uveljavljanju personalizirane medicine.

Kot sem že navedel, bo velik izziv pri uveljavljanju personalizirane medicine predstavljalo financiranje vseh faz znotraj personalizirane medicine. Za personalizirano medicino so pomembne tako genetske kot negenetske informacije o posamezniku. Med genetske spada določanje genoma, iskanje genetskih raznolikosti, farmakogenetske značilnosti ... Med negenetskimi dejavniki pa naj omenim vpliv okolja, cirkadiani ritem, interakcijo človeka z mikroorganizmi, epigenetiko. Za pridobitev informacij o posamezniku se uporabljajo številni diagnostični testi, kar pa je povezano tudi s stroški njihove uporabe. Že prej sem navedel, da bi bilo v okviru državnega proračuna ali OZZ smiselno financirati tiste dobrine, o potrošnji katerih ne odloča posameznik glede na svoje preference. Financiranje diagnostičnih preiskav v okviru OZZ bi uresničevalo načelo solidarnosti. Obstajata še možnost plačila iz zdravstvenega zavarovanja ali plačilo iz žepa, ki pa ne uresničujeta načela solidarnosti.

V tradicionalni medicini je uporaba diagnostičnih testov že dobro vpeljana. Kadar so diagnostične preiskave namenjene potrjevanju zdravstvenega stanja, omogočajo nadaljnjo kakovostno obravnavo bolnikov. V primeru, da se diagnostične preiskave uporabljajo le za izključevanje diagnoz, h kakovosti bistveno ne prispevajo. To je pogosta praksa znotraj tradicionalne medicine, saj za številna stanja še ne obstajajo učinkovite metode zdravljenja. V personalizirani medicini naj bi se to bistveno izboljšalo. Diagnostika v personalizirani medicini omogoča razumevanje molekularnih mehanizmov pri posameznih bolnikih in ima ključno vlogo pri zagotavljanju varnega ter učinkovitega zdravljenja mnogih bolezni.

Projekt človeški genom je omogočil razvoj širokemu področju diagnostike. Projekt je stal 2,7 milijarde \$ in je trajal več kot 10 let. V letu 2016 komercialni ponudniki za razkritje genoma posameznika računajo okrog 1000 \$, potrebni čas znaša od 2 do 6 tednov (Whole genome sequencing, 2016). V prihodnosti bo verjetno ta diagnostika postala še dostopnejša.

Diagnostika bo omogočala zgodnje odkrivanje in izbiro ustreznega zdravljenja, ki bo na osnovi molekularne diagnostike bolj varno ter učinkovito, diagnostika bo povezana tudi s terapijo, kar bo poenostavilo procese, povezane z zdravljenjem, diagnostika bo omogočala spremljanje zdravljenja in napovedovanja prognoze. Že v poglavju Personalizirana medicina in dostopnost sem omenil, da je v personalizirani medicini diagnostika v bistvu prognostika, kar pomeni diagnostika o prihodnjem dogajanju v človekovem telesu. Ker bo posameznik dobil podatke o svojem stanju že pred pojavom bolezni, bo tudi ukrepanje pravočasno in bo bistveno manj prizadeto njegovo funkcioniranje v vsakdanjem življenju. Tako bo izboljšana kakovost življenja, saj lahko odmislimo številne neprijetnosti, povezane z boleznimi. Pomembno vlogo v diagnostiki imajo biološki označevalci. Ti imajo značilnosti, ki jih lahko objektivno izmerimo in ovrednotimo. So pokazatelji normalnih bioloških ali bolezenskih procesov in tudi farmakološkega odziva na zdravljenje.

Glede na opisane lastnosti lahko biološki označevalci izboljšajo kakovost zdravstvene oskrbe tako znotraj personalizirane kot tudi tradicionalne medicine.

Dostop do diagnostike na primarnem nivoju je dober, po navadi so cene diagnostičnih preiskav sprejemljive tudi za plačilo iz žepa. Kadar diagnostika na primarnem nivoju ne ponudi zadovoljivih odgovorov, zdravnik predlaga bolniku pregled, zdravljenje ali opravljanje diagnostike na sekundarnem ali terciarnem nivoju. Osebni zdravnik ima funkcijo vratarja, ki zmanjšuje dostopnost do višjega nivoja storitev. Ker so številne preiskave na voljo le na sekundarnem ali terciarnem nivoju, je tudi dostop do diagnostičnih preiskav za nenujna zdravstvena stanja omejen. Še posebej to velja, kadar je bolnik s primarnega nivoja napoten direktno na terciarni nivo, ker na sekundarnem nivoju ni ustreznih kapacitet.

Glede na vse omenjeno lahko zaključim, da diagnostika v personalizirani medicini pozitivno vpliva na uresničevanje načela kakovosti.

Farmakogenetika. Proučuje vpliv genetskih dejavnikov na delovanje zdravilnih učinkovin. Po aplikaciji enakega odmerka iste učinkovine različnim posameznikom je odziv na zdravilo lahko zelo različen. Odziv je lahko pretiran in povezan tudi s hujšimi neželenimi učinki ali pa premajhen in so farmakološki učinki zdravila prešibki. Oboje se lahko konča z dodatnimi kliničnimi zapleti, kar slabša stanje bolnika in dviguje stroške zdravljenja. S pomočjo farmakogenetskega testiranja, pri katerem dokazujemo prisotnost/odsotnost rizičnih mutacij DNA pred uvedbo nove terapije, lahko zelo dobro napovemo odziv posameznika (in NŽU) na aplicirano zdravilno učinkovino. Z dodatnim korakom, ko to genetsko informacijo

vključimo v nadaljnje ukrepanje in prilagodimo odmerek posamezniku, pa že vstopimo v »posamezniku prilagojeno zdravljenje« oz. individualizirano terapijo, ki je že del personalizirane farmacije in širše medicine (Marc, 2011).

Farmakogenetika je področje, ki je v klinični uporabi že precej pred razkritjem genoma. Znanja s področja farmakogenetike lahko zelo izboljšajo izide zdravljenja z zdravili, ki so temelj tradicionalne medicine. Ker so tradicionalna zdravila registrirana na osnovi preskušanj učinkovitosti, varnosti in kakovosti širše populacije, imata pomembno vlogo pri registracijskih postopkih statistika in statistično značilna razlika v primerjavi testiranega zdravila z drugim zdravilom, placebo ali le podpornim zdravljenjem. Torej je učinkovitost določena le za povprečnega predstavnika študijske skupine ali populacije. V klinični praksi obstaja nekaj zdravil, kjer je za njihovo uporabo zaradi ozkega terapevtskega okna potrebno spremljanje koncentracije zdravila v organizmu ali pred uvajanjem zdravila s pomočjo farmakogenetskih raziskav določen predviden odziv organizma na zdravilo. Za izboljšanje kakovosti zdravljenja s številnimi tradicionalnimi zdravili bi bilo smiselno, če ne, kar nujno, v klinično prakso vpeljati farmakogenetske analize, na osnovi katerih bi že takoj ob prvi uvedbi zdravila določili najprimernejše zdravilo in odmerke, glede na bolnikovo izražanje različnih genov, ki imajo vlogo pri metabolizmu učinkovin.

Z vidika učinkovitosti je sprejemljiva tudi neoptimalna možnost določanja farmakogenomskih lastnosti pri bolnikih, pri katerih se zdravilo ni izkazalo kot učinkovito, ni bilo dovolj učinkovito ali so utrpeli neželene učinke zdravila. V primeru, da je zdravljenje z zdravilom učinkovito, a bolnik zdravilo slabo prenaša, je smiselno ugotoviti, ali bi bilo mogoče pri bolniku terapijo optimizirati, še preden se zdravilo ukine ali menja z drugim, pri katerem obstaja verjetnost za podoben scenarij.

Boljša dostopnost do farmakogenetskih analiz bi bila za bolnike tudi dolgoročno koristna. V primeru ugotovljenih genskih značilnosti, ki vplivajo na prenosljivost in učinkovitost posameznih zdravil, bi imel bolnik oz. zdravnik to informacijo na voljo pri morebitnem uvajanju drugih zdravil. Številna zdravila namreč izkazujejo podobne ADME (absorpcija, porazdeljevanje, metabolizem, izločanje) mehanizme. Poleg tega bo pojav personalizirane medicine v prihodnosti omogočal popravljanje genske slike in bodo informacije o genskem polimorfizmu ali mutacijah pri posameznem bolniku lahko omogočile gensko zdravljenje.

Razen pri redkih zdravilih se znanja s področja farmakogenetike premalo uporabljajo v klinični praksi. Glede na opisano stanje, dostopno znanje, dostopno tehnologijo in prednosti tako za bolnika kot zdravstveni sistem, bi farmakogenomske analize morale biti bolnikom odlično dostopne. Farmakogenomika je področje, kjer gre za tesen preplet tradicionalne medicine s personalizirano medicino. Farmakogenetika omogoča zdravljenje na osnovi poznavanja DNA zaporedja udeleženih genov in tako določi odziv organizma na zdravilno učinkovino. S poznavanjem podatkov o farmakogenetiki postavimo v ospredje bolnika in

njegov odziv na zdravilno učinkovino. Na osnovi farmakogenetike lahko za bolnika izberemo zdravilo in odmerek, ki bolniku ustreza glede na njegov LADME (sproščanje, absorpcija, porazdeljevanje, metabolizem, eliminacija) profil. S tem se izognemo neučinkovitosti terapije in zmanjšamo pojavnost neželenih učinkov. Zdravljenje bolnika je bolj kakovostno.

Bolnik, ki mu zdravnik predpiše novo zdravilo, po navadi od zdravila pričakuje ugoden učinek zdravljenja. V primeru, da mu zdravilo ne pomaga ali mu celo škoduje, bolnik izgubi zaupanje v zdravnika, zdravilo, zdravstveni sistem. Tako v zdravstvenem sistemu nastane strošek za zdravilo in tudi zdravstveno storitev. Čas do uspešne ozdravitve ali ugodnega zdravstvenega izida se podaljša, to pa vpliva na širše bolnikovo okolje.

Farmakogenetika kot del personalizirane medicine ima pozitiven vpliv na uresničevanje načela kakovosti. Farmakogenetika bi morala postati čim prej dostopnejša, saj lahko pogosto s pomočjo farmakogenetskih preiskav izberemo za posameznika najprimernejše zdravilo v optimalnem odmerku.

Zdravljenje in biološka zdravila. Biološka zdravila vsebujejo kot učinkovino biološko snov ali snov, pridobljeno s postopkom, ki vključuje biološke sisteme. Proizvodnja bioloških zdravil je zahtevna, zato so tudi cene bioloških zdravil visoke.

Poleg učinkovitosti in varnosti, regulatorni organi natančno proučijo tudi kakovost, preden biološko ali biološko podobno zdravilo pridobi dovoljenje za promet. Prav zaradi visoke kakovosti je velika večina bioloških zdravil še vedno proizvedena v Evropski uniji ali ZDA, čeprav lahko v naslednjih letih pričakujemo tudi kakovostna, učinkovita in varna biološko podobna zdravila iz azijskih dežel, predvsem Južne Koreje in Japonske (Štrukelj, 2015, str. 13).

Tarčna zdravila spadajo med biološka zdravila in so namenjena bolnikom z dokazano prisotno tarčo. Za takšno predpisovanje zdravil potrebujemo vzpostavljeno mrežo diagnostičnih laboratorijev in ustrezno informacijsko-komunikacijsko tehnologijo. Boljša mreža pomeni boljšo dostopnost do laboratorijskih storitev. Na osnovi testiranj se bolnikom določi najprimernejši način zdravljenja. Tako se financira zdravljenje, ki je glede na individualne značilnosti najbolj prilagojeno bolnikom.

Čufar (2015) navaja, da stroški za biološka zdravila naraščajo izjemno hitro, zato je obvladovanje tega stroška velik izziv tako za bolnišnice kot tudi plačnika.

Za biološka zdravila je predpisana pridobitev dovoljenja za promet po centraliziranem postopku. Ko zdravilo pridobi dovoljenje za promet s strani Evropske agencije za zdravila, se začnejo postopki uvrstitve na listo v posameznih državah EU. Za uvrstitev zdravila na listo v Sloveniji mora Javna agencija republike Slovenije za zdravila in medicinske

pripomočke (v nadaljevanju JAZMP) predlagatelju najprej odobriti ceno zdravila. Slovenija glede cene zdravil referira na najnižjo ceno, ki je določena v Nemčiji, Avstriji ali Franciji. Nova zdravila so v teh državah hitro na voljo, zato se tudi v Sloveniji lahko hitro začne postopek pridobitve cene s strani JAZMP. Moram poudariti, da v teh treh referenčnih državah cene zdravil niso nizke, zato hitrejši dostop do novih zdravil v Sloveniji pomeni tudi višje cene. Po določitvi uradne cene zdravila mora zdravilo pridobiti pozitivno mnenje komisije za razvrščanje zdravil, na koncu mora predlagatelj z ZZS uskladiti pogoje plačila in končno ceno zdravila, ki jo bo plačeval ZZS. Ti postopki lahko poslabšajo dostop bolnikov do najnovejših, po navadi tudi dragih zdravil.

Uvajanje novih, bioloških, tarčnih zdravil pomeni za zdravstveni sistem veliko finančno breme. Ta zdravila izkazujejo večjo učinkovitost, zato je zdravstvena oskrba bolnikov, ki prejemajo biološka zdravila tudi kakovostnejša. Tudi zdravljenje z biološkimi zdravili lahko uvrstim med pozitivne vplive personalizirane medicine na uresničevanje načela kakovosti.

Redke bolezni in zdravila sirote. V Evropi redke bolezni prizadenejo manj kot eno osebo na dva tisoč prebivalcev. Zdravila za zdravljenje redkih bolezni imenujemo zdravila sirote. Spletna stran Orphaneta predstavlja uporabnikom dragocen vir informacij o redkih boleznih. Cilj Orphaneta je izboljšanje diagnostike, oskrbe in zdravljenja bolnikov z redkimi boleznimi (Orphanet na kratko, 2012).

Za farmacevtska podjetja bi bil razvoj zdravil sirot neekonomičen, saj zaradi nemasovne uporabe, zdravilo ne pokrije stroškov razvoja. Evropska unija je hitrejši razvoj in dostopnost do zdravil za redke bolezni uvrstila med svoje prioritete in ga podprla z vrsto predpisov, resolucij in strokovnih sestankov s spodbudami za njegovo implementacijo, med drugimi tudi z ustanovitvijo znanstvenega Odbora za zdravila sirote (angl. *Committee for Orphan Medicinal Products* – COMP) pri Evropski agenciji za zdravila. V registru zdravil sirot je bilo februarja 2016 le 114 zdravil sirot, odobrenih za zdravljenje približno 70 različnih bolezni (Redke bolezni, 2016, str. 7).

Kljub velikim naporom v EU so razhajanja v pristopih med državami precejšnja, dostop do zdravil sirot pa v velikem številu držav otežen. EU podpira in financira razvoj zdravil sirot. EU je deklarativno in z dejanji velikokrat odločno pokazala, da na področju zdravil za redke bolezni, zagovarja solidarnost ter enako dostopnost. (Redke bolezni, 2016).

Za zdravila sirote je v EU predpisan centraliziran postopek (v nadaljevanju CP) za pridobitev dovoljenja za promet. Vendar pa pridobitev dovoljenja za promet še ne pomeni, da je zdravilo na voljo v vseh državah članicah Evropske unije. Šele po določitvi statusa in pogojev za komercialno rabo gre lahko zdravilo v vsaki posamični državi skozi ustrezne postopke, kjer se določi način povračila stroškov in navadno tudi cena zdravila. Kljub velikim naporom v EU so razhajanja v pristopih med državami precejšnja, dostop do zdravil sirot pa

otežen. Torej moramo solidarnost pri financiranju zdravil sirot ovrednotiti na nivoju vsake posamezne države.

V Sloveniji so bolnišnice plačane po sistemu SPP (skupina primerljivih primerov). V tem primeru zdravila predstavljajo za bolnišnico dodaten strošek. V primeru uporabe dragih zdravil bi to poslabšalo finančno poslovanje bolnišnice. V Sloveniji obstaja za draga zdravila poseben način financiranja s strani ZZZS. Obstaja seznam, kamor so uvrščena zdravila, pri katerih strošek letne terapije presega 2.000 €. Strošek uporabe dragih zdravil se vodi na ime bolnika in ga ZZZS, v skladu s pogodbo, povrne bolnišnici. Takšen način financiranja dragih zdravil v Sloveniji omogoča boljšo dostopnost do njih.

Bolniki, ki trpijo za redkimi boleznimi, so v neprivilegiranem položaju glede na zdravo populacijo in tudi glede na bolnike z boleznimi, za katere so na voljo učinkovite terapije. O redkih boleznih je na voljo manj informacij, zato se bolniki težje seznani o svoji bolezni, zdravljenju, podpornih terapijah, organizacijah in društvih bolnikov ...

Za večino redkih bolezni še ne poznamo učinkovitega zdravljenja, vendar lahko z ustrezno zdravstveno oskrbo izboljšamo kakovost življenja bolnikov in podaljšamo pričakovano življenjsko dobo. Za krajšo pričakovano življenjsko dobo bolnikov z redkimi boleznimi je več vzrokov. Državljeni držav članic EU po posameznih regijah nimajo enakega dostopa do storitev in zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Tudi kakovost nacionalnih zdravstvenih storitev za ugotavljanje, zdravljenje in rehabilitacijo oseb z redkimi boleznimi je med državami zelo različna. Personalizirana medicina bo omogočila razvoj ustreznih diagnostičnih testov za odkrivanje redkih bolezni in tudi razvoj učinkovitejših načinov zdravljenja.

Čufar (2015) potrjuje, da biološka zdravila predstavljajo v zadnjih desetletjih najhitreje rastoč del trga zdravil. Med njimi je največ zdravil namenjeno zdravljenju redkih bolezni. Kakovost zdravstvene oskrbe prizadetih bolnikov se bo zato v prihodnosti izboljševala.

Zdravila, ki so se uporabljala v tradicionalni medicini za zdravljenje redkih bolezni, imajo nizko učinkovitost in omogočajo predvsem simptomatično zdravljenje. Hiter razvoj genetike in molekularne genetike, ki sta omogočila razvoj sodobnih bioloških učinkovin, genskih zdravil, monoklonskih protiteles in rekombinantnih zdravil, so spodbudili razvoj zdravil sirot, ki so kakovostna, varna in bistveno bolj učinkovita (Redke bolezni, 2016).

Redke bolezni so pomembno področje znotraj personalizirane medicine. Z natančnim poznavanjem številnih karakteristik bolezni bo naraščalo število redkih bolezni, saj se bodo bolezni med sabo razlikovale glede na različne patofiziološke mehanizme in tudi glede na načine zdravljenja. Razvoj zdravil sirot predstavlja pozitiven vpliv personalizirane medicine na uresničevanje načela kakovosti.

Vrednotenje zdravstvene tehnologije. Evropski državljani želijo najboljše možno zdravstveno varstvo, tako danes kot v prihodnosti. Pričakujejo, da bodo države, ne glede na gospodarske razmere, zagotovile dovolj sredstev na pravičen način in glede na potrebe. Evropska unija bolj kot drugi deli sveta upošteva načelo solidarnosti. Odločitev, da se zagotovijo finančna sredstva za nove zdravstvene tehnologije, ni samo ekonomska, ampak tudi etična. Pri sprejemu in izvajanju takšne odločitve je treba doseči široko soglasje. Agencije, ki vrednotijo družbene koristi takšnih tehnologij, so se dogovorile o skupnih metodah in med seboj čedalje pogostejše tudi sodelujejo. Mreža za vrednotenje zdravstvene tehnologije je pobuda, ki omogoča takšno sodelovanje.

S sistemom vrednotenja zdravstvenih tehnologij lahko ocenimo in izboljšamo kakovost zdravstvenih storitev ter zagotavljamo dostopnost in pravičnost v zdravstvu, glede na razpoložljive vire ter potrebe uporabnikov. Kvalitetno vrednotenje zdravstvenih tehnologij koristi ministrom, zdravnikom, zavarovalnicam, bolnikom in proizvajalcem zdravil ter medicinskih in diagnostičnih pripomočkov. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij politiki pomaga pri odločanju o tem, ali je neka zdravstvena tehnologija dovolj kakovostna in učinkovita za uvedbo v zdravstveni sistem. Za zdravnike in bolnike je ključna smiselnost, varnost in pravilna uporaba zdravstvene tehnologije. Zavarovalnicam in plačnikom pravilno ovrednotena zdravstvena tehnologija pomaga pri vedno težjih odločitvah glede financiranja. Proizvajalcem oz. investitorjem v različne medicinske tehnologije vrednotenje zdravstvene tehnologije pomaga pri odločitvi, v kaj je smiselno investirati. Vrednotenje zdravstvene tehnologije pridobiva svojo pomembnost, zagotovo bo tako ostalo tudi v personalizirani medicini (Jelenc & Kostnapfel, 2016).

Vrednotenje zdravstvene tehnologije se izvaja z namenom določevanja učinkovitosti, kakovosti in boljše dostopnosti do inovacij. Vrednotenje zdravstvene tehnologije ima pomembno vlogo pri iskanju rešitev za uresničevanje vseh štirih načel zdravstvenega varstva.

3.4 Učinkovitost in personalizirana medicina

Vpliv personalizirane medicine na načelo učinkovitosti bom opredelil glede na tehnično in stroškovno učinkovitost. Personalizirana medicina ima negativen in pozitiven vpliva na uresničevanje načela učinkovitosti.

3.4.1 Negativni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela tehnične učinkovitosti

V ekonomski teoriji učinkovitost opredeljujemo s Paretovimi načeli učinkovitosti. Došenović Bonča (2014, str. 6) navaja, da so proizvajalci blaga in storitev tehnično učinkoviti pri proizvodnji določene vrste blaga ali storitve v primeru, ko proizvajajo blago

ali storitev oziroma output v obsegu, ki ga omogočajo razpoložljiva tehnologija in proizvodni dejavniki oziroma inputi. Podobno bi proizvajalce lahko opredelili kot tehnično učinkovite pri proizvodnji določene vrste outputa v primeru, ko določen obseg outputa proizvajajo z zaposlitvijo najmanjšega možnega obsega proizvodnih dejavnikov oziroma inputov, ki ga omogoča razpoložljiva tehnologija. Za tehnično učinkovite proizvajalce velja, da uporabljajo najustreznejše razmerje med outputi in uporabljenimi inputi, ki ga omogoča razpoložljiva tehnologija, ki jo prikazujemo s proizvodno oziroma produkcijsko funkcijo. Pojem produktivnosti izračunamo kot razmerje med obsegom outputa in obsegom inputa, ki ga proizvajalec uporablja za proizvodnjo. V primeru proizvodne funkcije produktivnost pri različnih ravneh outputa odražajo naklonski koti žarkov iz izhodišča skozi posamezne točke, ki kažejo različne kombinacije outputa in inputa proizvajalcev.

Paretova pravila temeljijo na domnevi, da proizvajalci pri odločitvah o proizvodnji blaga in storitev upoštevajo najboljšo razpoložljivo tehnologijo oziroma najboljše razpoložljive proizvodne funkcije, ki odražajo značilnosti proizvodnje posameznih vrst blaga in storitev. Personalizirana medicina temelji na uvajanju najsodobnejših tehnologij v medicino. Pri uvajanju novih tehnologij v zdravstvo pa se pogosto srečamo z neoptimalno izkoriščenimi inputi. To je pogosto povezano z neustreznim in tudi prepočasnim načrtovanjem oziroma realizacijo. Dogaja se, da kljub ustrezni opreми nastanejo težave pri usposobljenosti in izkoriščenosti kadrov. Ko se vzpostavi učinkovito razmerje med inputi in outputi, pogosto napoči čas za uvedbo novosti ali nove tehnologije. S tega stališča domnevam, da pojav personalizirane medicine negativno vpliva na načelo tehnične učinkovitosti zdravstvenega varstva.

3.4.2 Pozitivni vplivi personalizirane medicine na uresničevanje načela stroškovne učinkovitosti

Tajnikar in Došenović Bonča (2015) navajata, da so izvajalci zdravstvenih dobrin, ki so financirane kolektivno in solidarnostno, lahko javni ali zasebni, a morajo zaradi kolektivnega financiranja delovati neprofitno in zaradi uresničevanja košarice glede na količinske cilje. S tem so del javnega sektorja. Tudi javne izvajalce je treba spodbujati k uspešnemu in učinkovitemu poslovanju. Spodbud ni mogoče iskati v profitnem motivu, vse dokler ti izvajalci delujejo neprofitno in glede na količinske cilje. Pa tudi v konkurenci med njimi ni mogoče iskati takih spodbud, saj so vsi javni izvajalci v lasti enega lastnika – države. Znotraj javnega izvajalca je treba poiskati ustreznega agenta, ki v večji učinkovitosti in kakovosti vidi tudi uresničitev svojih (zasebnih) interesov ter zato deluje v tej smeri. Ker so zgolj zaposleni v javnem izvajalcu deležniki, ki lahko zasebno prisvajajo spodbude, ki prihajajo v izvajalca od zunaj, je smiselno pričakovati, da je treba zaposlene v javnih izvajalcih v javnem zdravstvenem sistemu vsaj v določeni meri narediti za agente.

Koordinacija med velikostjo košarice, ki je solidarnostno določena, in mrežo izvajalcev, ki ponujajo zdravstvene dobrine iz košarice (mrežo javnega zdravstva), je naloga države ali s strani države pooblaščenega plačnika – sklada obveznega zdravstvenega zavarovanja, saj plačnik ne oblikuje cenovno elastičnega povpraševanja, ker se pri njem ne združujejo dohodkovne in cenovne omejitve z maksimizacijo koristi, izvajalci pa ob kolektivno zbranih sredstvih tudi ne morejo delovati profitno in preko tega oblikovati cenovno elastičnih ponudb. Koordinacija obsega tudi način plačevanja izvajalcev, ki mora spodbujati izvajalce zdravstvenega varstva k učinkovitosti in kakovosti. Ob tem je smiselna domneva, da bo personalizirana medicina izvajalcem v določeni meri tudi zniževala stroške. Omogočala bo terapije ob pravem času, odpravljala bo nastanek določenih negativnih posledic terapij, omogočala bo bolj osredotočeno izvajanje kliničnih praks in omogočala bo izključevanje nepotrebnih zdravstvenih dejavnosti.

Tajnikar in Došenović Bonča (2015) ugotavljata, da bo zniževanje stroškov nesporno povezano z dvema tendencama zviševanja stroškov zdravstvene oskrbe:

- V zdravstveni dejavnosti se bodo pojavile dejavnosti, ki bodo poleg zdravnikov in drage opreme zahtevale visoko specializirane strokovnjake. V teh dejavnostih tudi ni mogoče domnevati, da bi nastajali veliki učinki ekonomije obsega ali dejavnosti, saj bodo glede na usmerjenost na posameznika zelo individualizirane.
- Povečevali se bodo stroški dobaviteljev. Ne toliko opreme kot farmacevtskih proizvodov. Farmacevtska proizvodnja danes temelji na proizvodnji v velikem obsegu in širokem spektru učinkovanja zdravil. Temu je prilagojena tudi njihova tehnologija. Personalizirana medicina bo zahtevala prilagoditev farmacevtskih proizvodov posamezniku, kar pomeni, da bo morala znati proizvajati veliko število zdravil v manjših količinah in po naročilih »a la carte«. Kot kažejo prve izkušnje, to radikalno povečuje stroške in tudi cene zdravil ter tudi danes zavira hitrejšo uveljavljanje personalizirane medicine. Razvoj personalizirane medicine bo zagotovo izsilil, da se bodo farmacevti tudi tehnološko prilagodili maloserijski proizvodnji in uvedli novo tehnologijo v svoje proizvodnje.

Doseganje višje učinkovitosti se kaže v zvišani kakovosti življenja, podaljšani življenjski dobi, višji stopnji ozdravitve, večji verjetnosti preživetja in dolgoročnem zdravilnem učinku.

Molekularna diagnostika in uporaba diagnostičnih testiranj bosta imeli ključno vlogo pri zagotavljanju varnega in učinkovitega zdravljenja (Jain, 2015, str. 35–37). S pomočjo nekaterih bioloških označevalcev lahko merimo učinkovitost zdravljenja in predvidimo neželene učinke zdravil (Fic et al., 2013).

Jakka in Rossbach (2013) navajata, da koncept personalizirane medicine ne obeta samo izboljšanja življenja bolnikov in povišanja kakovosti klinične prakse ter tarčnega

zdravljenja, ampak tudi nižje stroške zdravstvenega varstva preko zgodnjega odkrivanja, preventive, natančne ocene tveganja in učinkovitosti pri oskrbi bolnikov. Poročilo OECD navaja, da stroški za zdravstveno varstvo v nekaterih razvitih državah znašajo od 10 do 18 % BDP in še naraščajo. Personalizirana medicina uporablja najnovejše genomske tehnologije, številne medicinske podatke, banke tkiv in krvi ter klinično znanje, ki bo omogočilo klinikam in plačnikom prilagoditev zdravljenja posamezniku. Tako se znižajo stroški, povezani z neučinkovitim zdravljenjem. Ključna komponenta personalizirane medicine so diagnostični testi, ki omogočajo kliničnim zdravnikom ločevanje na odzivne in neodzivne bolnike, zdravila, ki učinkujejo preko tarč in so zato učinkovita pri bolniku s prisotno tarčo in rezultati zdravljenja, ki omogočajo bolnikom daljše in kakovostno življenje.

Personalizirana medicina povzroča velike spremembe na področju stroškov. Uvajanje novih tehnologij, novih diagnostičnih postopkov, zdravil, storitev, informacijsko-komunikacijske tehnologije, kadrovskih sprememb z zaposlovanjem novih profilov strokovnjakov na področju zdravstvenega varstva prinaša velik izziv v smislu povečanja stroškov. Vse te investicije bodo omogočale učinkovitejše zdravljenje v začetni fazi personalizirane medicine, kasneje pa predvsem preprečevanje nastanka bolezni. Lastno zdravje in zdravje najbližjih pa je na seznamu vrednot zelo visoko. Mogoče ne vedno, zagotovo pa, ko zbolimo. Napredek na področju zdravja je konstanten, nove tehnologije so vedno dostopnejše. Nove tehnologije se uvajajo, ko je strošek uvajanja sprejemljiv za investitorja, kar gledano širše pomeni tudi stroškovno učinkovitost. V primeru, da na personalizirano medicino gledamo preozko, in so pomembni samo vstopni stroški, bo napredek na področju personalizirane medicine bistveno počasnejši kot v državah, ki bodo v personalizirani medicini videle priložnost tako za izboljšanje zdravstvenega stanja prebivalstva kot tudi ogromen gospodarski potencial. Glede na napisano sklepam, da bo pojav personalizirane medicine pozitivno vplival na uresničevanje načela stroškovne učinkovitosti.

SKLEP

Namen magistrskega dela je zbrati podatke o personalizirani medicini. V uvodnem poglavju so zbrani podatki s pomočjo domače in predvsem tuje literature. Namen je uspešno izveden. V magistrskem delu so na enem mestu zbrane informacije o personalizirani medicini. Področje personalizirane medicine je še precej novo, a se zelo hitro razvija. Prva monografija, ki uvaja pojem personalizirana medicina, je bila objavljena leta 1998. Članki, ki so bili objavljeni v prvih letih 21. stoletja, so pogosto zastareli.

V uvodnem poglavju sem podal bistvena odkritja s področja kemije, biologije, farmacije, ki so omogočila pojav personalizirane medicine. Pri pregledu strokovne literature o personalizirani medicini se številni članki začnejo v stilu: največji medicinsko/znanstveni projekt Projekt človeški genom je razkril zaporedje nukleotidov molekule DNA, kar nam omogoča ... Projekt človeški genom se je začel leta 1990. Leta 2001 je bilo objavljeno 90 %

zaporedja DNA, celoten genom je bil razkrit leta 2003, projekt je stal 2,7 milijarde \$. V letu 2016 komercialni ponudniki za razkritje genoma posameznika računajo okrog 1000 \$, potrebni čas znaša od 2 do 6 tednov. V prihodnosti bo verjetno ta diagnostika postala še dostopnejša.

V uvodnem poglavju predstavim raziskave, ki potekajo v ZDA, EU in Sloveniji na področju personalizirane medicine. V EU poteka na tem področju veliko projektov, eden najpomembnejših je Iniciativa za inovativno medicino (IMI 2). Polovico sredstev programa IMI 2 bo zagotovil okvirni program za raziskave in inovacije Obzorje 2020. Med 76 projekti v okviru IMI 2 je Slovenija kot udeleženka navedena v dveh, sicer pa Slovenija sodeluje še v nekaterih drugih projektih, ki potekajo predvsem v EU.

Pomembno vlogo v personalizirani medicini ima diagnostika. V uvodnem poglavju predstavim nekatere diagnostične metode in tudi biološke označevalce, ki predstavljajo merljive pokazatelje zdravstvenega stanja bolnika in so pomembni v diagnostiki ter zdravljenju. Zaenkrat zdravstvena obravnava v personalizirani medicini temelji na zdravljenju tako prenosljivih kot neprenosljivih bolezni. V prihodnosti bo vedno večji pomen na prognostiki, ki bo omogočala popravljanje genske slike posameznika in tako preprečevala pojavljanje bolezni. Zaenkrat personalizirana medicina predstavlja dodatek tradicionalni medicini, ki jo dopolnjuje in tudi spreminja. Razvoj personalizirane medicine predstavlja evolucijo na področju zdravstva k boljšemu zdravju posameznika. Podatki o genomu, zaporedju nukleotidov v genih, genskih variacijah, mutacijah omogočajo boljše razumevanje zdravstvenega stanja posameznikov. Ti podatki nam omogočajo uporabo farmakogenetike, razvoj bioloških in tarčnih zdravil, razumevanje redkih bolezni ter odkrivanje zdravil za redke bolezni, rak. Razvoj je zelo hiter, tehnologije se zelo hitro spreminjajo in postajajo dostopnejše.

Drugo poglavje je namenjeno predstavitvi temeljnih načel javnega zdravstvenega varstva. Ta načela so solidarnost, dostopnost, kakovost in učinkovitost.

Tretje poglavje predstavlja analizo. V tem poglavju sem odgovoril na vprašanje: »Kako personalizirana medicina vpliva na temeljna načela zdravstvenega varstva?« To poglavje sestavljajo štirje deli. V vsakem delu natančno opredelim vpliv personalizirane medicine na posamezno načelo. Za analizo sem uporabil znanje, pridobljeno s študijem personalizirane medicine in načel zdravstvenega varstva za namen magistrskega dela. Pri analizi sem uporabil znanje, ki sem ga pridobil pri dodiplomskem študiju farmacije, podiplomskem študiju ekonomije, izbirnih predmetih iz podiplomskega programa Management in ekonomika v zdravstvenem varstvu, izkušnje, pridobljene z delom v bolnišnici, javni lekarni in originatorskih farmacevtskih podjetjih.

Vpliv personalizirane medicine na temeljna načela zdravstvenega varstva predstavljam v štirih podpoglavjih, za vsako načelo posebej. Znotraj posameznega načela sem opredelil pozitivne in negativne vplive personalizirane medicine na uresničevanje posameznega načela. Pri solidarnosti sem opredelil vpliv personalizirane medicine na: zdravstveno stanje, dohodek, starost, spol, kraj bivanja in zaposlitveni status posameznika. Vpliv personalizirane medicine na dostopnost sem opredeli glede na finančno, geografsko in časovno dostopnost. Pri kakovosti sem opredelil vpliv pomembnih komponent personalizirane medicine, ki so diagnostike, farmakogenomike, bioloških zdravil, pojava redkih bolezni in vrednotenja zdravstvene tehnologije, na uresničevanje načela kakovosti. Vpliv personalizirane medicine na učinkovitost sem opredelil glede na tehnično in stroškovno učinkovitost.

Med pozitivne vplive personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti sem uvrstil vpliv na: (1) solidarnost glede na zdravstveno stanje, personalizirana medicina v primeru financiranja iz proračuna ali prispevkov ohranja načelo solidarnosti glede na bolezen, ker bolni in zdravi plačujejo po enaki prispevni stopnji, (2) solidarnost glede na spol, personalizirana medicina omogoča odkrivanje in zdravljenje bolezni ne glede na spol, pri plačevanju prispevkov tudi ni razlik glede na spol in (3) solidarnost glede na starost, ker personalizirana medicina omogoča odkrivanje bolezni še predno se pojavijo, generacije pa so solidarne glede plačila prispevkov neodvisno od tega ali medicino več koristijo starejši ali mlajši.

Med negativne vplive personalizirane medicine na uresničevanje načela solidarnosti sem uvrstil vpliv na: (1) solidarnost glede na dohodek, uresničevanja načela je odvisno od financiranja personalizirane medicine, v primeru financiranja iz OZZ personalizirana medicina ponuja le omejeno košarico dobrin v obsegu razpoložljivih sredstev, v primeru financiranja iz zdravstvenega zavarovanja ni razpršitve tveganja, tako kot pri plačilo iz žepa tudi ni solidarnosti, (2) solidarnost glede na kraj bivanja, personalizirana medicina se bo izvajala v manjšem številu centrov po državi, kar bo imelo za posledico slabšo geografsko dostopnost, verjetno posamezniki ne bodo prejeli nadomestil za namestitev in prevoz, ker bi skoraj vsi državljani bili do takšnega nadomestila upravičeni in (3) solidarnost glede na zaposlitev, saj tudi v personalizirani medicini ne bo zagotovljene popolne solidarnosti glede na zaposlitev pri pravnih osebah, zasebnikih in samozaposlenih.

Med negativne vplive personalizirane medicine na dostopnost sem uvrstil vpliv na: (1) geografsko dostopnost, ker personalizirana medicina omogoča številnejše storitve pri manjšemu številu izvajalcev, zato bo geografska dostopnost do zdravstvene oskrbe slabša in (2) finančno dostopnost, saj novosti pomenijo tudi višje cene diagnostike, opreme, zdravljenja in kadrov, v primeru plačevanja iz zasebnega zdravstvenega zavarovanja in žepa, si nekateri posamezniki storitev ne bodo sposobni plačati.

Med pozitivne učinke personalizirane medicine na dostopnost sem uvrstil časovno dostopnost. Personalizirana medicina omogoča hitrejšo dostopnost do optimalnejših zdravstvenih storitev. Posameznik bo lahko diagnostiko in zdravstveno oskrbo opravil še preden bo bolezensko stanje nastopilo.

V podpoglavju o kakovosti in personalizirani medicini sem opredelil kako nekateri elementi personalizirane medicine vplivajo na uresničevanje načela kakovosti. Med pozitivne vplive personalizirane medicine na načelo kakovosti sem uvrstil: (1) diagnostiko, (2) farmakogenetiko, (3) zdravljenje in biološka zdravila, (4) zdravljenje redkih bolezni z zdravili sirotami in (5) vrednotenje zdravstvene tehnologije.

Med negativne učinke personalizirane medicine sem uvrstil vpliv na tehnično učinkovitost, saj personalizirana medicina temelji na uvajanju najnovejše tehnologije v medicino. Pri uvajanju novih tehnologij se pogosto srečujemo z neoptimalno izkoriščenimi inputi. Ko se učinkovito rezmerje med inputi in outputi vzpostavi, pogosto napoči čas za uvedbo novosti in nove tehnologije.

Med pozitivne učinke personalizirane medicine sem uvrstil vpliv na stroškovno učinkovitost. Kljub ogromnim vložkom sredstev v personalizirano medicino bo ta omogočala bolj učinkovito zdravljenje v začetni fazi personalizirane medicine, kasneje pa predvsem preprečevanje bolezni, kar pomeni bistvene prihranke. Če gledamo na personalizirano medicino celotno, prinaša boljše zdravstveno stanje prebivalcem, zdravstvenemu sistemu ugodne finančne izide, državi pa tudi velik gospodarski potencial.

Personalizirana medicina je hitro razvijajoče področje. Z napredkom tehnologij bo posameznikom omogočala kakovostnejše življenje, v primeru bolezni pa učinkovitejše zdravljenje. Uvajanje novih tehnologij je povezano z visokimi investicijami. Avtorji številnih strokovnih člankov navajajo, da bo uvajanje personalizirane medicine prinašalo v zdravstvo tudi prihranke, povezane z izogibanjem nepotrebnim diagnostičnim preiskavam, neučinkovitim zdravljenjem in boljšim zdravstvenim stanjem prebivalstva. Personalizirana medicina prinaša številne koristi za prebivalstvo in tudi državo v celoti. Seveda pa bo pri uvajanju potrebno odgovoriti na številna vprašanja. Vprašanja so politična, povezana z načinom financiranja, strokovna, tehnična, pravna, etična, osebna itd. Personalizirana medicina prinaša številne izzive, s katerimi pa se že morajo spopadati odločevalci znotraj zdravstvene politike, inovativna podjetja, zavarovalnice, izvajalci zdravstvene dejavnosti in tudi bolniki.

LITERATURA IN VIRI

1. Abe, H. (2016). New era in personalized medicine. *Personalized Medicine Universe*, 5, 1–2.
2. Amir-Aslani, A., & Mangematin, V. (2010). The future of drug discovery and development: Shifting emphasis towards personalized medicine. *Techological Forecasting & Social Change*, 77, 203–217.
3. Baird, K. E. (2016). The incidence of high medical expenses by health status in seven developed countries. *Health Policy*, 120, 26–34.
4. Boccia, S. (2014). Why is personalized medicine relevant to public health? *European Journal of Public Health*, 24, no. 3, 349–350.
5. Bošnjak, D. (2012). Nanotehnologija v farmaciji: razburljivo desetletje očem nevidne izboljšave zdravil. *DELO*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu http://www.delo.si/druzba/znanost/nanotehnologija-v-farmaciji-razburljivo-desetletje-ocem-nevidnih-izboljsav-zdravil_2.html
6. Bregar, L., Ograjenšek, I., & Bavdaž, M. (2005). *Metode raziskovalnega dela za ekonomiste: Izbrane teme*. Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
7. Canaple, L., Kakizawa, T., & Laudet, V. (2003). The days and nights of cancer cells. *Cancer Research*, 63(22), 7545–7552.
8. Carter, P. (2001). Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nature Reviews Cancer*, 1, 118–129.
9. Čelhar, R., Ferk, P., & Mlinarič Reščan, I. (2007). Genetska raznolikost kot osnova uporabnosti farmakogenomike v klinični praksi. *Farmacevtski vestnik*, 58, 149–153.
10. Čufar, A. (2015). Biološka in podobna biološka zdravila – kako izmeriti podobnost? *Farmacevtski vestnik*, 66, 250–255.
11. Došenović Bonča, P. (2014). *Opredelitev in merjenje učinkovitosti v zdravstvu: primer slovenskih bolnišnic*. Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
12. Došenović Bonča, P. (2016). Vloga spodbud pri spodbujanju učinkovitosti. V Tajnikar, M. (ur.), Došenović Bonča, P., Čok, M., Domadenik, P., Korže, B., Sambt, J., & Skela Savič, B., *Prenova gospodarskih vidikov slovenskega zdravstva* (str. 91–106). Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
13. Dragoš, M., Germovnik, T., & Abazovič, M. (2013). *O pravilni in varni uporabi zdravil. Biološka zdravila*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, Sekcija farmacevtov javnih lekarn.
14. Dulucq, S., & Krajcinovic, M. (2010). The pharmacogenetics of imatinib. *Genome Medicine*, 2, 85.
15. European Alliance for Personalized medicine. (2013). *Innovation and patient access to personalized medicine*. Najdeno 20. avgusta 2016 na spletnem naslovu http://euapm.eu/pdf/EAPM_REPORT_on_Innovation_and_Patient_Access_to_Personalised_Medicine.pdf

16. Evans, J. P. (2012). Personalized health care: the hope beyond the hype. *Italian Journal of Public Health*, 9, 1–2.
17. Evans, W. E., & McLeod, H. L. (2003) Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *The New England Journal of Medicine*, 384, 538–549.
18. Ezkurdia, I., Juan, D., Rodriguez, J. M., Frankish, A., Diekhans, M., Harrow, J., Vazquez, J., Valencia, A., & Tress M. L. (2014). Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19000 human protein coding genes. *Human Molecular Genetics* 23.
19. FDA. (2013). *Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>
20. Filej, B. (1999). Zdravje za vse za 21. stoletje. *Obzornik zdravstvene nega*, 33, 165–170.
21. *Genetic and Non Genetic Risk*. Najdeno 20. avgusta 2016 na spletnem naslovu <https://cpmc.coriell.org/genetic-education/genetic-and-non-genetic-risk>
22. *Genomics and Personalized medicine act of 2006*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-109s3822is/pdf/BILLS-109s3822is.pdf>
23. Gill, S. R., Pop, M., Deboy, R. T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., Gordon, J. I., Relman, D. A., Fraser-Liggett, C. M., & Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 312, 1355–1359.
24. Gismondo, M. R., Drago, L., & Lombardi, A. (1999). Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 12, 287–292
25. *Horizon 2020*. Najdeno 20. avgusta 2016 na spletnem naslovu <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en>
26. *IMI*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu <https://www.imi.europa.eu/content/mission>
27. Ingelman-Sundberg, M. (2001). Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*, 250, 186–200.
28. Ingelman-Sundberg, M., Oscarson, M., & McLellan, R.A. (1999). Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 342–49.
29. Jain, K. K. (2010). Personalized cancer vaccines. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 12, 1637–1647.
30. Jain, K. K. (2015). *Textbook of Personalized Medicine*. (2nd ed.). Basel: Human Press.
31. Jakka, S., & Rossbach, M. (2013). An economic perspective on personalized medicine. *The HUGO Journal*, 7, 1.
32. Jelenc, M., & Kostnapfel, T. (2016). Vrednotenje zdravstvenih tehnologij (Health Technology Assessment-HTA). V Izobraževalne delavnice. 6. kongres preventivne medicine. Najdeno 10. septembra 2016 na spletnem naslovu <http://www.spm.si/wp-content/uploads/2016/02/Opis-delavnic-6-kongresa-SPM-2016.pdf>

33. Kajba, J. (2010). *Pravičnost in solidarnost zdravstvenega zavarovanja v Sloveniji*. (Diplomsko delo). Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
34. Kalow, W. (1995). Pharmacogenetics: past and future. *Life Science*, 47, 1385–1397.
35. Kalow, W., Tang, B.K., & Endrenyi, I. (1998). Hypothesis: Inter-and intra individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*, 8, 283–289.
36. Kichko, K., Marschall, P., & Flessa, S. (2016). Personalized Medicine in the U. S. and Germany: Awareness, Acceptance, Use and Preconditions for the Wide Implementation into the Medical Standards. *Journal of Personalized Medicine*, 6, 15.
37. Kocbek, P. (2015). Od klasičnih do sodobnih dostavnih sistemov za biofarmacevtike. V A. Zvonar & N. Kočevar Glavač (ur.), *Biološka zdravila. Spletni učbenik za študente farmacije*. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo. Najdeno 1. septembra 2016 na spletni strani http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/e-knjige/Biol-zdravila_e-ucbenik.pdf
38. Kolar, P., & Jenko-Kokalj, S. (2012, 2. april). Korakoma do osebne medicine. *Delo*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu <http://www.delo.si/druzba/znanost/korakoma-do-osebne-medicine.html>
39. Kos, J. (2009). Biološka zdravila pri raku. *Farmacevtski vestnik*, 60, 61–65.
40. Kos, M. (2015). Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. *Farmacevtski vestnik*, 66, 239–244.
41. Kuschner, J. (2014). The ethics of personalized medicine. *Personalized Medicine Universe*, 3, 42–45.
42. Lander E. S., Linton L. M., Birren B., Nusbaum C., Zody M. C., Baldwin J., Devon K., Dewar K., Doyle M., FitzHugh W., Funke R., Gage D., Harris K., Heaford A., Howland J., Kann L., Lehoczky J., LeVine R., McEwan P., McKernan K., Meldrim J., Mesirov J. P., Miranda C., Morris W., Naylor J., Raymond C., Rosetti M., Santos R., Sheridan A., Sougnez C., Stange-Thomann Y., Stojanovic N., Subramanian A., Wyman D., Rogers J., Sulston J., Ainscough R., Beck S., Bentley D., Burton J., Clee C., Carter N., Coulson A., Deadman R., Deloukas P., Dunham A., Dunham I., Durbin R., French L., Grafham D., Gregory S., Hubbard T., Humphray S., Hunt A., Jones M., Lloyd C., McMurray A., Matthews L., Mercer S., Milne S., Mullikin J. C., Mungall A., Plumb R., Ross M., Shownkeen R., Sims S., Waterston R. H., Wilson R. K., Hillier L. W., McPherson J. D., Marra M. A., Mardis E. R., Fulton L. A., Chinwalla A. T., Pepin K. H., Gish W. R., Chissole S. L., Wendl M. C., Delehaunty K. D., Miner T. L., Delehaunty A., Kramer J. B., Cook L. L., Fulton R. S., Johnson D. L., Minx P. J., Clifton S. W., Hawkins T., Branscomb E., Predki P., Richardson P., Wenning S., Slezak T., Doggett N., Cheng J. F., Olsen A., Lucas S., Elkin C., Uberbacher E., Frazier M., Gibbs R. A., Muzny D. M., Scherer S. E., Bouck J. B., Sodergren E. J., Worley K. C., Rives C. M., Gorrell J. H., Metzker M. L., Naylor S. L., Kucherlapati R. S., Nelson D. L., Weinstock G.M., Sakaki Y., Fujiyama A., Hattori M., Yada T., Toyoda A., Itoh T., Kawagoe C., Watanabe H., Totoki Y., Taylor T., Weissenbach

- J., Heilig R., Saurin W., Artiguenave F., Brottier P., Bruls T., Pelletier E., Robert C., Wincker P., Smith D. R., Doucette-Stamm L., Rubenfield M., Weinstock K., Lee H. M., Dubois J., Rosenthal A., Platzner M., Nyakatura G., Taudien S., Rump A., Yang H., Yu J., Wang J., Huang G., Gu J., Hood L., Rowen L., Madan A., Qin S., Davis R.W., Federspiel N.A., Abola A. P., Proctor M.J., Myers R. M., Schmutz J., Dickson M., Grimwood J., Cox D. R., Olson M.V., Kaul R., Raymond C., Shimizu N., Kawasaki K., Minoshima S., Evans G. A., Athanasiou M., Schultz R., Roe B. A., Chen F., Pan H., Ramser J., Lehrach H., Reinhardt R., McCombie W. R., de la Bastide M., Dedhia N., Blöcker H., Hornischer K., Nordsiek G., Agarwala R., Aravind L., Bailey J. A., Bateman A., Batzoglou S., Birney E., Bork P., Brown D. G., Burge C. B., Cerutti L., Chen H. C., Church D., Clamp M., Copley R. R., Doerks T., Eddy S. R., Eichler E. E., Furey T. S., Galagan J., Gilbert J. G., Harmon C., Hayashizaki Y., Haussler D., Hermjakob H., Hokamp K., Jang W., Johnson L. S., Jones T. A., Kasif S., Kasprzyk A., Kennedy S., Kent W. J., Kitts P., Koonin E. V., Korf I., Kulp D., Lancet D., Lowe T. M., McLysaght A., Mikkelsen T., Moran J. V., Mulder N., Pollara V. J., Ponting C. P., Schuler G., Schultz J., Slater G., Smit A. F., Stupka E., Szustakowki J., Thierry-Mieg D., Thierry-Mieg J., Wagner L., Wallis J., Wheeler R., Williams A., Wolf Y. I., Wolfe K. H., Yang S. P., Yeh R. F., Collins F., Guyer M. S., Peterson J., Felsenfeld A., Wetterstrand K.A., Patrinos A., Morgan M. J., de Jong P., Catanese J. J., Osoegawa K., Shizuya H., Choi S., Chen Y. J., & Szustakowki J. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860–921.
43. Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. N. (1998) Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA*, 279, 1200–1205.
 44. Lečnik Wallas, P. (2014). Preprečiti, kar se preprečiti da, in zdraviti, kar se zdraviti da. *ISIS*, 3, 9–10.
 45. Lee, S. M., Hong Nga, N. T., Park, M. H., Kim, K. S., Cho, K. J., Moon, D. C., Kim, H.Y., Yoon, D.Y., & Hong, J.T. (2004). EPO receptor-mediated ERK kinase and NF-[kappa]B activation in erythropoietin-promoted differentiation of astrocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 320(4), 1087–1095.
 46. Lieberman, R. (2009). Personalized medicine enters the US marketplace: KRAS, anti-EGFR monoclonal antibodies and colon cancer. *American Journal of Therapeutics*, 16 (6), 477–479.
 47. Linder, M. W., Prough, R. A., & Valdes Jr, R. (1997). Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clinical Chemistry*, 43, 254–266.
 48. Marc, J. (2011). Farmakogenomika- nova možnost za varnejše in učinkovitejše zdravljenje. *Farmacevtski vestnik*, 62, 51–56
 49. Martinez de Lecea, M. G. (2012). Translational Genomics in Personalized medicine- Challenges en route to Clinical Practice. *The HUGO Journal*, 6, 2.
 50. Matheny, C. J., Lamb, M. W., Brouwer, K. L., & Pollack, G. M. (2001). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Implications of P-glycoprotein Modulation. *Pharmacotherapy*, 21(7), 778–796.

51. Medigan, M. T., & Martinko, J. M. (2005). Microbial Interactions with Humans. Brock Biology of Microorganisms. *Pearson Prentice Hall*, 700–725.
52. *Mednarodni projekti*. Najdeno 7. septembra 2016 na spletnem naslovu http://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna_in_izobrazevalna_dejavnost/programi_projekti_in_studije/mednarodni_projekti/
53. Milek, M. (2009). *Farmakogenetika tiopurin-S-metiltransferaze = The pharmacogenetics of tiopurine-S-methyltransferase* (doktorska disertacija), Ljubljana: Fakulteta za farmacijo
54. Mlinarič-Raščan, I. (2015). Genska zdravila. *Farmacevtski vestnik*, 56, 70–74.
55. Mutschler, E., & Derendorf, H. (1995). *Drug Actions*. (6th ed.). Stuttgart: CRC Press, 1995, 19–30.
56. *O redkih boleznih*. Najdeno 1. septembra 2016 na spletnem naslovu <http://www.orpha.net/national/SI-SL/index/o-redkih-bolezni/>
57. *O zdravilih sirotah*. Najdeno 1. septembra 2016 na spletnem naslovu <http://www.orpha.net/national/SI-SL/index/o-zdravilih-sirotah/>
58. *Objave Svetovne zdravstvene organizacije*. Najdeno 10. avgusta 2016 na spletnem naslovu <http://www.nijz.si/sl/who>
59. *Obzorje 2020*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletni strani http://www.mizs.gov.si/si/obzorje2020/o_obzorju_2020/
60. OECD. (2015). *Health at a Glance 2015: OECD Indicators, Paris*. Najdeno 15. februarja na spletnem naslovu http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015_health_glance-2015-en#page3Obzorje2020
61. *OECD Health Technology and Decision Making*. Najdeno 10. avgusta 2016 na spletnem naslovu http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/science-and-technology/health-technologies-and-decision-making_9789264016224-en#.V-mzvCiLTIU#page3
62. *Orphanet na kratko*. Najdeno 1. septembra 2016 na spletnem naslovu <http://www.orpha.net/national/SI-SL/index/orphanet-na-kratko/>
63. Payne, K., & Annemans, L. (2013). Reflections on Market Access for Personalized Medicine: Recommendations for Europe. *Value in Health*, 16, 32–38.
64. *Personalized Medicine 2020 and beyond*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu <http://www.permed2020.eu/>
65. *Personalized Medicine by the Numbers*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_personalized_medicine_by_the_numbers.pdf
66. *Personalized Medicine Coalition. Mission*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu http://www.personalizedmedicinecoalition.org/About_Us/About_PMC
67. Pindyck, R. S., & Rubinfeld, D. L. (1998). *Microeconomics* (4th ed.). Upper Saddle River: Prentice Hall.

68. Poldrugovac, M., & Simčič, B. (2010). *Priročnik o kazalnikih kakovosti*. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje.
69. *Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health*. Najdeno 10. avgusta 2016 na spletnem naslovu <https://www.oecd.org/health/biotech/49023036.pdf>
70. *Precision Medicine Initiative*. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PrecisionMedicine/default.htm>
71. *Predstavitev inštituta*. Najdeno 10. avgusta 2016 na spletnem naslovu <http://www.mf.uni-lj.si/ian/strokovnozdravstvsena-dejavnost>
72. Prevolnik Rupel, V., Simčič, B., & Turk, E. (2014). Terminološki slovar izrazov v sistemu zdravstvenega varstva. Republika Slovenija. Ministrstvo za zdravje. Najdeno 5. septembra 2016 na spletni strani http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/novinarski_koticek/Terminoloski_slovar_MZ.pdf
73. *Redke bolezni*. Najdeno 10. avgusta 2016 na spletnem naslovu http://www.drustvo-bkb.si/media/moddoc_20_c93c1e1f4bef4b5bb3f104.pdf
74. *Research & Innovation Health*. Najdeno 10. avgusta 2016 na spletni strani <http://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=policy&policyname=personalised>
75. Rogelj Petrič, S. (2015, 8. oktober). Najobsežnejši katalog variacij v človeškem genomu. Delo. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu <http://www.delo.si/znanje/znanost/najobseznejsi-katalog-variacij-v-cloveskem-genomu.html>
76. Rožman, P., & Jež, M. (2010). »Matične celice in napredno zdravljenje (zdravljenje s celicami, gensko zdravljenje in tkivno inženirstvo) – Pojmovnik«. Društvo za celično in tkivno inženirstvo Slovenije. Najdeno 22. avgusta 2016 na spletnem naslovu http://www.dctis.si/wp-content/uploads/2014/02/SC_slovarcek_SLO20.pdf
77. Service, R. F. (2006). Gene sequencing. The race for the \$1000 genome. *Science*, 311, 1544–1546.
78. Skela Savič, B. (2016). Razvoj zaposlenih in razvoj celovite kakovosti kot sistemski dimenziji učinkovite zdravstvene obravnave. V Tajnikar, M. (ur.), Došenović Bonča, P., Čok, M., Domadenik, P., Korže, B., Sambt, J., & Skela Savič, B., *Prenova gospodarskih vidikov slovenskega zdravstva* (str. 122–135). Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
79. Šeruga, B. (2015). Vrste onkoloških tarčnih zdravil. V Marinček Garič, G. (ur.), *Tarčna zdravila – trendi in novosti* (str. 18). Ljubljana: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji.
80. Španinger, K., & Fink, M. (2007). Cirkadialni ritem in kronomedicina. *Farmacevtskih vestnik*, 58, 3–7.
81. Štrukelj, B., & Berlec, A. (2010). Nova generacija tehnik določanja nukleotidnega zaporedja: korak k osebni medicini. *Farmacevtski vestnik*, 61, 203–208.
82. Štrukelj, B., & Kos, J. (2007). *Biološka zdravila: Od gena do učinkovine*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo.

83. Tajnikar, M. (2003). *Mikroekonomija s poglavji iz teorije cen*. Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
84. Tajnikar, M. (2016a). Prenova gospodarskih vidikov slovenskega zdravstvenega sistema. V Tajnikar, M. (ur.), Došenović Bonča, P., Čok, M., Domadenik, P., Korže, B., Sambt, J., & Skela Savič, B., *Prenova gospodarskih vidikov slovenskega zdravstva* (str. 17–61). Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
85. Tajnikar, M. (2016b). Projekt prenove gospodarskih vidikov slovenskega zdravstva: rezultati in sklepi. V Tajnikar, M. (ur.), Došenović Bonča, P., Čok, M., Domadenik, P., Korže, B., Sambt, J., & Skela Savič, B., *Prenova gospodarskih vidikov slovenskega zdravstva* (str. 146–178). Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
86. Tajnikar, M., & Došenović, P. (2003a). *V Bela knjiga: reforma slovenskega zdravstva*. Ljubljana: Društvo ekonomistov.
87. Tajnikar, M., & Došenović, P. (2003b). *Upravljanje in regulacija sistema zdravstvenega varstva v Republiki Sloveniji*. Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
88. Tajnikar, M., & Došenović Bonča, P. (2015). *Prilagodba javnih zdravstvenih sustava radi napredka personalizirane medicine = Adjusting the public health care systems to advance personalized medicine*. Rijeka: Jean Monnet Inter-University, Centre of Excellence, 2015.
89. Tannock, G.W. (2001). Molecular assessment of intestinal microflora. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73, 410–414.
90. Teskač, K., Hudournik, N., Marinšek-Logar, R., & Kristl, J. (2008). Pomen probiotikov kot prehranskih dopolnil in zdravil. *Farmacevtski vestnik*, 59, 287–292.
91. Tian, Q., Price, N.D., & Hool, L. (2012). Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized, and participatory (P4) medicine (key symposium). *Journal of Internal Medicine*, 271, 111–121.
92. Toth, M. (2003). *Značilnosti slovenskega zdravstvenega sistema*. (Interno gradivo za šolo zdravstvenega zavarovanja). Ljubljana: ZZZS.
93. Toth, M. (2012). *Socialno zdravstveno zavarovanje*. Ljubljana: Slovensko zavarovalno združenje, Gospodarsko interesno združenje slovenskih zavarovalnic.
94. Turk, E., & Prevolnik Rupel, V. (2010). Vrednotenje zdravstvenih tehnologij (HTA) v Sloveniji – status quo, izzivi, predlogi. *Bilten: ekonomika, organizacija, informatika v zdravstvu*, 26(1), 3–13. Najdeno 10. avgusta 2016 na spletni strani <http://temena.famnit.upr.si/files/files/Turk.pdf>
95. Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., Smith, H. O., Yandell, M., Evans, C. A., Holt, R. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P., Ballew, R. M., Huson, D. H., Wortman, J. R., Zhang, Q., Kodira, C. D., Zheng, X. H., Chen, L., Skupski, M., Subramanian, G., Thomas, P. D., Zhang, J., Gabor Miklos, G. L., Nelson, C., Broder, S., Clark, A. G., Nadeau, J., McKusick, V. A., Zinder, N., Levine, A. J., Roberts, R. J., Simon, M., Slayman, C., Hunkapiller, M., Bolanos, R., Delcher, A., Dew, I., Fasulo, D., Flanigan, M., Florea, L., Halpern, A., Hannenhalli, S., Kravitz, S., Levy, S., Mobarry, C., Reinert, K., Remington, K., Abu-Threideh, J., Beasley, E., Biddick, K.,

- Bonazzi, V., Brandon, R., Cargill, M., Chandramouliswaran, I., Charlab, R., Chaturvedi, K., Deng, Z., Di Francesco, V., Dunn, P., Eilbeck, K., Evangelista, C., Gabrielian, A. E., Gan, W., Ge, W., Gong, F., Gu, Z., Guan, P., Heiman, T. J., Higgins, M. E., Ji, R. R., Ke, Z., Ketchum, K. A., Lai, Z., Lei, Y., Li, Z., Li, J., Liang, Y., Lin, X., Lu, F., Merkulov, G. V., Milshina, N., Moore, H. M., Naik, A. K., Narayan, V. A., Neelam, B., Nusskern, D., Rusch, D. B., Salzberg, S., Shao, W., Shue, B., Sun, J., Wang, Z., Wang, A., Wang, X., Wang, J., Wei, M., Wides, R., Xiao, C., Yan, C., Yao, A., Ye, J., Zhan, M., Zhang, W., Zhang, H., Zhao, Q., Zheng, L., Zhong, F., Zhong, W., Zhu, S., Zhao, S., Gilbert, D., Baumhueter, S., Spier, G., Carter, C., Cravchik, A., Woodage, T., Ali, F., An, H., Awe, A., Baldwin, D., Baden, H., Barnstead, M., Barrow, I., Beeson, K., Busam, D., Carver, A., Center, A., Cheng, M. L., Curry, L., Danaher, S., Davenport, L., Desilets, R., Dietz, S., Dodson, K., Doup, L., Ferriera, S., Garg, N., Gluecksmann, A., Hart, B., Haynes, J., Haynes, C., Heiner, C., Hladun, S., Hostin, D., Houck, J., Howland, T., Ibegwam, C., Johnson, J., Kalush, F., Kline, L., Koduru, S., Love, A., Mann, F., May, D., McCawley, S., McIntosh, T., McMullen, I., Moy, M., Moy, L., Murphy, B., Nelson, K., Pfannkoch, C., Pratts, E., Puri, V., Qureshi, H., Reardon, M., Rodriguez, R., Rogers, Y. H., Romblad, D., Ruhfel, B., Scott, R., Sitter, C., Smallwood, M., Stewart, E., Strong, R., Suh, E., Thomas, R., Tint, N. N., Tse, S., Vech, C., Wang, G., Wetter, J., Williams, S., Williams, M., Windsor, S., Winn-Deen, E., Wolfe, K., Zaveri, J., Zaveri, K., Abril, J. F., Guigo, R., Campbell, M. J., Sjolander, K. V., Karlak, B., Kejariwal, A., Mi, H., Lazareva, B., Hatton, T., Narechania, A., Diemer, K., Muruganujan, A., Guo, N., Sato, S., Bafna, V., Istrail, S., Lippert, R., Schwartz, R., Walenz, B., Yoosheph, S., Allen, D., Basu, A., Baxendale, J., Blick, L., Caminha, M., Carnes-Stine, J., Caulk, P., Chiang, Y. H., Coyne, M., Dahlke, C., Mays, A., Dombroski, M., Donnelly, M., Ely, D., Esparham, S., Fosler, C., Gire, H., Glanowski, S., Glasser, K., Glodek, A., Gorokhov, M., Graham, K., Gropman, B., Harris, M., Heil, J., Henderson, S., Hoover, J., Jennings, D., Jordan, C., Jordan, J., Kasha, J., Kagan, L., Kraft, C., Levitsky, A., Lewis, M., Liu, X., Lopez, J., Ma, D., Majoros, W., McDaniel, J., Murphy, S., Newman, M., Nguyen, T., Nguyen, N., Nodell, M., Peck, J., Peterson, M., Rowe, W., Simpson, M., Sprague, A., Wen, M., Xia, A., Zandieh, A., Pan, S., Smith, T., Sanders, R., Scott, J., Turner, R., Venter, E., Wu, M., Wang, M., Wu, D., Stockwell, T., & Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291, 1304–1351.
96. WHO. (1998). *Health 21-health for all for in the 21st century*. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe. Najdeno 1. avgusta 2016 na spletnem naslovu http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/88590/EHFA5-E.pdf?ua=1
97. *Whole genome sequencing*. Najdeno 10. septembra na spletni strani <https://www.scienceexchange.com/services/whole-genome-seq?page=3>
98. Wolinsky, H. (2007). The thousand-dollar genome. Genetic brinkmanship or personalized medicine? *EMBO Reports* 8, 900–903.
99. Zakon o zdravilih. *Uradni list RS* št. 17/2014.

100. Zaletel-Kragelj, L., Eržen, I., & Premik, M. (2007). *Uvod v javno zdravje*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje MF UL.
101. Zdravje 2020. (2014). *Regionalni urad SZO za Evropo*. Najdeno 1. avgusta na spletnem naslovu <http://czt.si/files/zdravje-2020.pdf>
102. Živčec-Kalan, G. (2003). *V Bela knjiga: reforma slovenskega zdravstva*. Ljubljana: Društvo ekonomistov.

PRILOGE

KAZALO PRILOG

Priloga 1: Seznam kratic	1
--------------------------------	---

PRILOGA 1: Seznam kratic

5-HT	5-hidroksitriptamin ali serotonin
6-MP	6-merkapto purin
A, T, G, C	adenin, timin, gvanin, citozin
ABCB	ATP binding cassette subfamily B
ABL	Abelson murine leukemia
ACE	angiotensin converting enzyme
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion
ALOX5	arachidonate 5-lipoxygenase
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development
ATP	adenosine triphosphate
BBMRI	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
BCR	breakpoint cluster region
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
Bp	bazni par
BRCA1	breast cancer gene 1
CAR	constitutive androstane receptor
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CIP	Competitiveness and Innovation Framework Programme
CNV	copy number variation
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CP	centraliziran postopek
CSA	Coordination and Support Action
CYP	cytochrome P
CŽS	centralni živčni sistem
dbSNP	The Single Nucleotide Polymorphism Database
dsRNA	double-stranded RNA
DNA	deoxyribonucleic acid
EGFR	epidermal growth factor receptor
EIT	Evropski inštitut za inovacije in tehnologijo
EMA	European Medicines Agency
EPIC	European Perspective Investigation into Cancer and Nutrition
ERBB2	V-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
EU	Evropska unija
FDA	Food and Drug Administration
HMAbs	human monoclonal antibodies
HTA	health technology assessment
IC PerMed	International Consortium for Personalized Medicine
IHEC	International Human Epigenome Consortium

IMI	Innovative Medicine Initiative
IMTM	Inštitut za molekularno in translacijsko medicino
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INDEL	insertions and deletions in the human genome
IPSP	International Society for Personalized Medicine
JAZMP	Javna agencija republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
LDL	low-density lipoprotein
miRNAs	micro ribonucleic acid
NCM	National Cancer Moonshot
NGS	next generation sequencing
NHS	National Health Service
NIH	National Institutes of Health
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NŽU	neželeni učinek
OATP	organic anion-transporting polypeptide
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OP	okvirni program
OZN	Organizacija združenih narodov
OZZ	obvezno zdravstveno zavarovanje
P4	predictive, preventive, personalized, participatory
PCR	polymerase chain reaction
PHG	public health genomics
PM	poor metabolizers
PMC	The Personalized Medicine Coalition
PMI	Precision Medicine Initiative
POC	point of care
PPAR α	peroxisome proliferation-activated receptor α
RM	rapid metabolizers
RNA	ribonucleic acid
RNAi	ribonucleic interference
SIRIC	Le site de recherche intégrée en cancérologie
siRNA	small interfering ribonucleic acid
SLCO	solute carrier organic anion transporter
SNP	single-nucleotide polymorphism
SPP	skupina primerljivih primerov
SRIA	Strategic Research and Innovation Agenda
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija
TPMT	tiopurin metil transferaza
Ur.l.	uradni list
URM	ultra-rapid metabolizers
WGS	whole genome sequencing

WHO	World Health Organization
ZDA	Združene države Amerike
ZU	zdravilna učinkovina
ZZSZ	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije