

Ülevaade personaalmeditsiini mõiste arengust teaduskirjanduses

Mõiste "personaalmeditsiin" tähendus oleneb kontekstist

Personaalse meditsiini kontseptsioon sai alguse juba mitusada aastat tagasi¹. Siiski ei võimaldanud teaduse (sh keemia, histokeemia ja mikroskoopia) areng enne 19. sajandit teadlastel mõista kõiki haiguste algpõhjuseid. Edasine teaduse ja tehnoloogia areng on aga kaasa toonud üha detailsemad ja täpsemad tervisega seotud otsused. Koos ravimi- ja meditsiiniseadmete tööstuse arenguga 20. sajandil suurenes geneetika, pilditöötlemine ja andmekäitluse osakaal meditsiinis. Ravimite kasutamisega kaasnenud individuaalsete mõjude vaatlemisega sai alguse farmakogeneetika teadusharu. 21. sajandi algusest alates võimaldab inimese genoomi sekveneerimine identifitseerida need DNA erinevused, mis on haiguste või tervise eelsoodumuseks. Genoomika ja teiste meditsiiniga seotud valdkondade kiire areng annab teadlastele võimaluse patsientide personaalseks diagnoosimiseks ja raviks vajalike meetodite väljatöötamiseks.

Näited personaalsema meditsiini tekkimisest¹:

1907: Ruben Ottenberg kirjeldab esimest teadaolevat sobivustesti vereülekanne tegemiseks, kasutades veregrupi määramise meetodikat doonori ja patsiendi sobivuse määramiseks, et vältida vereülekannejärgset hemolüütilist reaktsiooni.

1956: Avastatakse, et fava ubade, „favismi“, osaline toksilisuse ja malaariavastase ravimi primakviin geneetiline alus on seotud metaboolse ensüümi G6PD puudulikkusega.

1977: Leitakse, et tsütokroom P450 2D6 - polümorfse ainevahetussüsteemi ensüüm, põhjustab mõnedel patsientidel „üledoosi“ kogemist või pikendab teistel hüpertensiooniravimi debrisoквиин mõju intensiivsust ja kestust.

Personaalmeditsiini (*'personalis(z)ed medicine'*, edaspidi PM) **mõiste** ilmus teaduskirjandusse juba 1971. aastal², kui Gibson arutles oma artiklis perearsti muutuva rolli üle kaasaegses maailmas, kus tervishoiuteenuseid pakuvad kõrgelt kvalifitseeritud ekspertide meeskonnad. Gibson rõhutas meditsiini tähtsust ja personaalse lähenemise vajalikkust. Ta hoiatas, et kaasaegne meditsiin näeb patsienti pigem läbi tema haiguse kui isiku ning leidis, et tulevikus peaksid arstid oma traditsioonilist lähenemist patsientidele täiendama uute teaduslike ja tehnoloogiliste võimalustega.

30 aastat hiljem muutus PMi mõiste teaduskirjanduses väga sagedaseks ning see seostati farmakogenoomika kasutamisega kliinilises praktikas (Gupta *et al.* ³). Sealt alates on PMi mõiste sisaldanud väga erinevaid kontseptsioone, kuigi enamik autoritest peab selle all silmas „**genoomi kaardistamist ning selle tulemusena haiguste põhjuste mõistmise ning ravivõimaluste olulist suurenemist**“ (nt Burke ja Psaty ⁴).

¹ US FDA. (2013). Paving the Way for Personalized Medicine. FDA's Role in a new Era of Medical Product Development.

<http://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/personalizedmedicine/ucm372421.pdf>

² Gibson, W. M. (1971). Can personalized medicine survive?. *Canadian Family Physician*, 17(8), 29.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2370041/>

³ Gupta, R., Kim, J. P., Spiegel, J., & Ferguson, S. M. (2004). Developing products for personalized medicine: NIH research tools policy applications. *Personalized medicine*, 1(1), 115-124.

<http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.1517/17410541.1.1.115>

⁴ Burke, W., & Psaty, B. M. (2007). Personalized medicine in the era of genomics. *Jama*, 298(14), 1682-1684.

Üldise terminina, mis hõlmab erinevaid kontseptsioone, on teaduskirjanduses kõige sagedamini kasutatud just **personaalmehitsiini** mõistet⁵. Kuigi aja jooksul on lisandunud mitmeid konkreetsemalt määratletud termineid, on nende tähendus teadusartiklite käsitluses pikkamisi vabamaks muutunud ning erinevaid termineid kasutatakse vaheldumisi üksteise alternatiividena.

Personaalmehitsiini mõiste määratlus teadusartiklites on väga varieeruv ning ajas muutuv, ulatudes väga laiaast väga kitsani. Teadusartiklite analüüs personaalmehitsiini ja sellega seonduvate mõistet osas on näidanud, et tegelikkuses ei eksisteeri ühtainsat ametlikku personaalmehitsiini definitsiooni. Sageli lähenetakse mõistele iga teadusartikli või dokumendi kontekstist lähtudes erinevalt¹:

- Molekulaaranalüüsi uute meetodite kasutamine patsiendi haiguste või haigestumise eelsoodumuse paremaks haldamiseks. (Allikas: Personalized Medicine Coalition, 2004)
- Genoomi ja molekulaarsete andmete rakendamine tervishoiutulemuste paremaks saavutamiseks, uute toodete avastamise ja kliinilise testimise hõlbustamiseks, patsientidel teatud haiguse või haigusseisundi eelsoodumuse määramiseks. (Allikas: Personalized Medicine Coalition, 2005⁶);
- Õige ravi, õigele patsiendile, õiges annuses, õigel ajal. (Allikas: European Union);
- Arstiabi sobitamine patsiendi individuaalsete tunnustega iga patsiendi puhul. (Allikas: President's Council of Advisors on Science and Technology)
- Iga patsiendi unikaalseid kliinilisi, geneetilisi ja keskkonnamõjude andmeid arvestav tervishoiusüsteem. (Allikas: American Medical Association)
- Mehitsiinivorm, mis kasutab patsiendi genoomi, valkude ja keskkonna infot haiguste ennetamiseks, diagnoosimiseks ja raviks. (Allikas: National Cancer Institute, NIH).
- Personaalmehitsiin kohandab ravi- ja ennetustegevused patsiendi omadustele, toetudes võimalusele jagada inimesi nn alamgruppidesse, mis erinevad üksteisest haigustele vastuvõtlikkuse ja ravivastuse poolest. (Allikas: Personalized Medicine Alliance)

Mitmete autorite arvates võib genomirevolutsioon viia palju täpsema haiguste molekulaarse klassifikatsioonini⁷. Näiteks defineerisid Moon *et al.* personaalmehitsiini mõistet järgnevalt: „**patsientide sihtrühma genoomilise signatuuri kasutamine efektiivsema ravi, diagnostika ja varase ennetuse määramiseks, mis aitaks ära hoida või edasi lükata haigestumist**“⁸.

PMi on defineeritud laiemalt ka kui „**terviklikku tulevikunägemust haiguste ennetamiseks, diagnoosimiseks ja raviks, et saavutada optimaalsed tulemused üksikpatsiendi tasemel**“⁹, milleks eristati neli PMi etappi:

- 1) patsiendi haigusrisi hindamine, et võimalikult varakult haigusi diagnoosida või võtta kasutusele ennetavad meetmed;
- 2) diagnostilise täpsuse suurendamine haiguste paremaks määratlemiseks ja fenotüüpide kirjeldamiseks;
- 3) ravi kohandamine vastavalt patsiendi individuaalsetele tunnustele koos molekulaarsete diagnostikavahendite ja farmakogenoomika võimalustega;
- 4) kliiniliste tulemuste objektiivne ja subjektiivne hindamine ning reaalne kasu patsiendile.

⁵ Pokorska-Bocci, A., Stewart, A., Sagoo, G. S., Hall, A., Kroese, M., & Burton, H. (2014). 'Personalized medicine': what's in a name?. *Personalized Medicine*, 11(2), 197-210.

<http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pme.13.107>

⁶ Abrahams, E., Ginsburg, G. S., & Silver, M. (2005). The Personalized Medicine Coalition. *American Journal of Pharmacogenomics*, 5(6), 345-355.

⁷ Woodcock, J. (2007). The prospects for “personalized medicine” in drug development and drug therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(2), 164-169.

⁸ Moon, H., Ahn, H., Kodell, R. L., Baek, S., Lin, C. J., & Chen, J. J. (2007). Ensemble methods for classification of patients for personalized medicine with high-dimensional data. *Artificial intelligence in medicine*, 41(3), 197-207.

⁹ Meyer, U. A. (2012). Personalized medicine: a personal view. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(3), 373-375.

PMi nelja komponenti on kirjeldatud ka läbi arsti käsutuses olevate vahendite personaalmeditsiini rakendamiseks:

- 1) standardsed terviseriski hindamise vahendid, et hinnata tõenäosust haiguse väljakujunemiseks patsiendil;
- 2) perekonna terviselugu, kirjeldamaks jagatud geenikombinatsioone, keskkonnast ning elustiilist tulenevaid riskifaktoreid;
- 3) genoomi ja selle tuletiste – transkriptoomi, proteoomi ja metabooloomi – informatsiooni kooskasutamine;
- 4) kliinilise otsusetoe süsteem¹⁰.

PMi mõistet on defineeritud ka läbi kuue dimensiooni:

- 1) haiguse üksikomaduste kogum ja sellega seotud personaalsete riskide profiil;
- 2) nakkushaiguste keskkond ja selle erinevad omadused; geenid ja molekulaarsed tunnused;
- 3) ravimite väljatötamine ja farmakogeneetika;
- 4) tervishoiu protsess sh patsiendi haridus;
- 5) privaatsus ja regulatiivsed küsimused, patsiendi õigused;
- 6) info- ja andmete haldamine¹¹.

Mõiste 'personaalne' võib erinevate inimeste jaoks omada erinevaid tähendusi. **Personaalmeditsiin on teaduslik lähenemine, mis kohandab meditsiini üksikisikute vajadustele, ning võtab arvesse üksikisikute bioloogilisi vajadusi**¹².

Personaalmeditsiin on meditsiiniline mudel, mis kasutab patsiendi individuaalseid fenotüübi ja genotüübi tunnuseid, et sobitada õige ravistrateegia, õigele patsiendile, õigel ajal ja/või määrata kindlaks haiguste eelsoodumus ja/või pakkuda õigeaegset ja suunatud ennetust¹³. Siiski leidis nõuandev grupp, et suurte andmehulkade puhul tuleks see definitsioon vaidlustada, kuna seal mainitakse ainult genoomi ja molekulaarandmete hulka, kuid ka muude mõõdikute ja mobiilsete seadmete poolt kogutud andmed iseloomustavad patsiendi seisundit. Definitsioonile soovitati lisada '**elustiili andmed**'.

Laiemalt võib personaalmeditsiini all mõelda **ravi sobitamist patsiendi individuaalsetele tunnustele, vajadustele ja eelistustele kõigi tervishoiuteenuse etappide jooksul, kaasa arvatud ennetus, diagnostika, ravi ja järelkontroll**¹.

Lisaks personaalmeditsiini mõistele kasutatakse teaduskirjanduses veel järgmisi sellega tihedalt põimuvaid mõisteid:

- '*personaalne tervishoid - personaliz(s)ed healthcare*,'
- '*individuaalmeditsiin – individualized medicine*,'
- '*grupiviisiline/kihistatud meditsiin - stratified medicine*,'
- '*täppismeditsiini – precision medicine*,'
- '*farmakogenoomika - pharmacogenomics*,'
- '*P0-P6 meditsiin – P0-P6 medicine*'.

¹⁰ Hong KW, Oh B. (2010) Overview of personalized medicine in the disease genomic era. *BMB. Rep.* 43(10), 643–648.

¹¹ Fierz, W. (2004). Challenge of personalized health care: to what extent is medicine already individualized and what are the future trends?. *Medical Science Monitor*, 10(5), RA111-RA123.
<http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/11653/new/1/act/3>

¹² Cribb, A., & Owens, J. (2010). Whatever suits you: unpicking personalization for the NHS. *Journal of evaluation in clinical practice*, 16(2), 310-314. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2753.2010.01390.x/full>

¹³ Advice for 2016/2017 of the Horizon 2020 Advisory Group for societal challenge 1, „Health, Demographic change and wellbeing“ (2014), lk 41-49

Mõiste **personaalne tervishoid** ilmus teaduskirjandusse 2000-te alguses seoses uute informatsiooni- vahendite ja platvormidega. Näiteks peetakse patsiendi peamiseks õiguseks kohandatud tervishoiuinformatsiooni kättesaadavust internetist^{14,15}. Zhang jt töid välja, et uus globaalne tervishoiusüsteem ühendab tervishoiuteenuste pakkujad indiviidide isikliku ja füüsilise keskkonnaga¹⁶. Siiski on personaalse tervishoiu mõistest kasutatud vaheldumisi teiste mõistetega. Erinevaid lähenemisi on kokku võtnud Simmons jt: **personaalne tervishoid on koordineeritud strateegiline lähenemine ambulatoorsele arstiabile, mis laias laastus hõlmab P4 meditsiini ja kasutab tehnoloogiat ja teisi vahendeid teenuste osutamiseks kogu tervishoiuvaldkonna raames, haiguste edendamiseks ja ennetamiseks kuni avastamise ja ravini**.

Individuaalmeditsiini nimetati teaduskirjanduses esmakordselt 2003. aastal. Terminit kasutati farmakogenoomika kontekstis seoses üksikute ravimite metabolismiga. Individuaalmeditsiini mõiste sisaldas **geneetilisest ning füsioloogilistest andmetest saadud teadmiste rakendamist diagnoosimise parandamisel ning ravi kohandamisel konkreetse patsiendi vajadustele**^{17,18}. Hiljuti täiendati individuaalmeditsiini mõistet raviviisidega, mis kasutavad inimese enda rakumaterjali või –informatsiooni, et leida sobiv raviviis konkreetsele patsiendile, kellelt info koguti.¹⁹ Täiendavate raviviisidena nimetati tüvirakuteraapiat, vähivaktsiine ning keeruliste vähivormide individuaalselt erinevaid molekulaarprofile.

Grupiviisiline/kihistatud meditsiin – viitab mingite tunnuste alusel konkreetse haigusega patsientide jaotamisele alamgruppidesse, kes sagedamini alluvad teatud ravimile, ravile või kellel on väiksem kõrvaltoimete hulk teatud ravimite puhul. Kihistatust või gruppideks jaotamist võib pidada personaalmeditsiini üheks põhielemendiks. Grupiviisilise/kihistatud meditsiini mõistet kasutati teaduskirjanduses esmakordselt 2007. aastal – „**grupiviisiline meditsiin on konkreetsete tunnustega patsientide populatsioonile sobitatud ravi kliinilisi biomarkereid²⁰ kasutades**“. PMi asemel kasutati grupiviisilist meditsiini, kuna iga patsiendi võib biomarkerite alusel määratud ravivastuse põhjal siduda konkreetse kohordi või populatsiooniga. Grupiviisiline meditsiin sõltub aktsepteeritud biomarkerite arengust ning mitmete ravivõimaluste olemasolust. Enamiku mõiste kasutajate jaoks on grupiviisiline meditsiin kombinatsioon biomarkeritest, diagnostilistest testidest, ravist ja ravitulemustest, mida rakendatakse täpselt määratletud alampopulatsioonile.

Täppismeditsiini kolme kõige olulisemat elementi kirjeldasid Boguski *et al.* (2009) järgnevalt: **teadmine haiguse põhjustest; nende põhjuslike agentide/elementide kindlakstegemise võimekus; võimekus ravida algpõhjuseid efektiivselt**²¹. 2011. aastal avaldas National Research Council täppismeditsiini veelgi täpsema

¹⁴ Abidi, S. S. R., & Goh, A. (2000). A personalised healthcare information delivery system: pushing customised healthcare information over the WWW. *Studies in health technology and informatics*, 663-667.

http://web.cs.dal.ca/~sraza/papers/MIE00_PHI.pdf

¹⁵ Abidi, S. S. R., Han, C. Y., & Abidi, S. R. (2001). Patient Empowerment via Pushed Delivery of Personalised Healthcare Educational Content Over the Internet. *Studies in health technology and informatics*, (2), 1425-1429.

http://web.cs.dal.ca/~sraza/papers/MEDINFO01_PHI.pdf

¹⁶ Zhang, D., Yu, Z., & Chin, C. Y. (2005). Context-aware infrastructure for personalized healthcare. *Studies in health technology and informatics*, 117, 154-163.

¹⁷ Hoffman, M. A., & Williams, M. S. (2011). Electronic medical records and personalized medicine. *Human genetics*, 130(1), 33-39. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00439-011-0992-y#page-1>

¹⁸ Hall, J. G. (2003). Individualized medicine. What the genetic revolution will bring to health care in the 21st century. *Canadian Family Physician*, 49, 12.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2214122/pdf/12602834.pdf>

¹⁹ Baker, M. (2011). Reprogramming Rx. *Nature medicine*, 17(3), 241-243.

²⁰ Kliinilised biomarkerid võivad olla väga erinevat tüüpi, näiteks genotüübi määramiseks, biokeemilised, füsioloogilised või kujutavad biomarkerid.

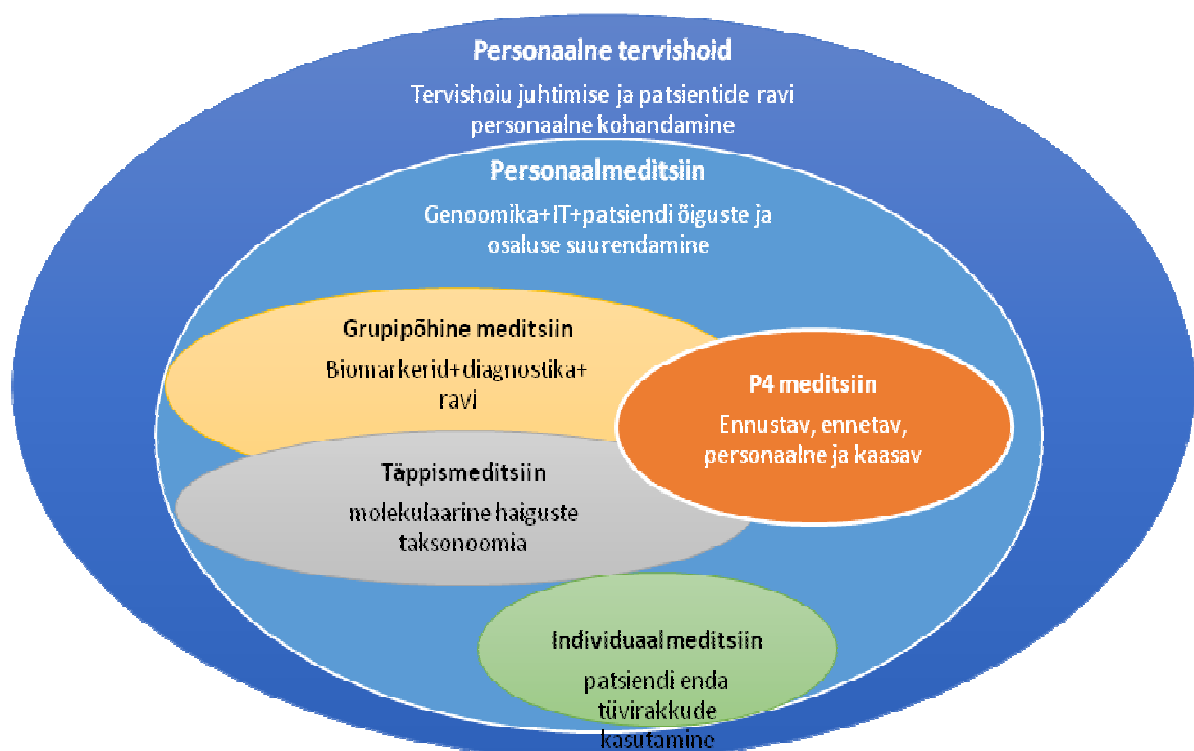
²¹ Boguski, M. S., Arnaout, R., & Hill, C. (2009). Customized care 2020: how medical sequencing and network biology will enable personalized medicine. *F1000 biology reports*, 1.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948270/>

definitsiooni²²: „*uued andmevõrgud, mis võimaldavad molekulaaruuringute andmeid siduda üksikute patsientide kliiniliste andmetega*“. Teised uurijad arendasin täppismeditsiini mõistet edasi – „*täppismeditsiin sisaldab nüüdisaegsete molekulaarsete profiilide ja kliiniliste-patoloogiliste indeksite kooskasutamist, luues iga patsiendi vajadustele kohandatud diagnostika, prognoostika ja ravistrateegia*“²³. Täppismeditsiin on haiguste ravi ja ennetusega seotud lähenemine, mis võtab arvesse patsiendi geneetilist eripära, keskkonda ja elustiili. Kõige olulisemad arengud täppismeditsiini osas on toimunud seoses vähiraviga, teiste haiguste puhul ei ole see eriti levinud.

Farmakogenoomika 'Pharmacogenomics, PGx' on samuti üks mõistetest, mida on personaalmeditsiini mõistega koos ja vaheldumisi kasutatud. **Farmakogenoomika uurib DNA ja RNA tunnuste variatsioone, mis on seotud ravimite mõjuga ehk on teadus sellest, kuidas geenid mõjutavad üksikisikute ravivastuseid.**²⁴ Farmakogenoomika on personaalmeditsiini väga oluline osa, kus viimasel ajal on tehtud suuri edusamme.

Personaalmeditsiini mõiste on maailmas kõige laialdasemalt kasutusel ja seotud ka teiste eelpool kirjeldatud mõistetega. Algsed erinevused grupiviisilise ja personaalmeditsiini mõiste vahel on aja jooksul hägustunud. Täppismeditsiini mõistet kasutatakse samuti väga sageli, kuid tihti ka personaalmeditsiini mõiste alternatiivina. P4 meditsiin kirjeldas esialgu täiesti omalaadset nägemust heaolule, kuid ka selle kasutamine ja laienemine P6 mudeliks on aja jooksul segunenud personaalmeditsiini mõistega. Ülevaate mõistete omavahelistest seostest teaduskirjanduse põhjal annab joonis 1.



Joonis 1. Personaalmeditsiini tähenduste omavahelised seosed

²² National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. (2011). *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. National Academies Press (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91503/>

²³ Mirnezami, R., Nicholson, J., & Darzi, A. (2012). Preparing for precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 489-491. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1114866>

²⁴ <http://www.waikato.ac.nz/fass/conference/sustcitconf/papers/FletcherDiscussionPaper.pdf>

Personaalmeditsiini mõiste defineerimine

Eelneva teaduskirjanduse ülevaate põhjal selgub, et personaalmeditsiini mõiste on küll kasutusel olnud juba pikka aega, kuid siiani puudub sel ühene definitsioon ning see on avatud erinevatele tõlgendustele. Schleidgen et al. püüdsid teaduskirjanduses kasutatud mõistete analüüsimise käigus välja pakkuda ühtset laialdaselt aktsepteeritavat personaalmeditsiini definitsiooni, mis lõpetakse praeguse segaduse mõiste definitsiooni osas.²⁵ Järgnevalt on toodud Schleidgeni et al. analüüsi kokkuvõtte personaalmeditsiini defineerimisest.

Autorite hinnangul on personaalmeditsiini mõistest olemas pidev arusaam, millest võib välja tuua kolm peamist seisukohta:

- a) PM ei ole uus kontseptsioon, kuna meditsiin on alati olnud individualiseeritud/personaalne;
- b) PM on terviklik tervishoiusüsteem, mis keskendub patsiendi kui üksikisiku vajadustele;
- c) PM on kihistatud alamgruppidele suunatud ravitegevus (nt farmakogeneetika).

Mõiste sisuline ning kasutamisega seotud ebamäärasus tekitab mitmeid probleeme:

- a) Mõiste ebamäärasus muudab keeruliseks avaliku arutelu PM võimaluste, riskide ja piirangute üle. Sellest tulenevalt ei ole võimalik välja töötada õiguslikke mehhanisme, mis tagavad PM uurimise ja pakkumise tõhususe ning eetilise vastuvõetavuse.
- b) Sidusrühmad võivad mõiste ebamäärasust enda huvides ära kasutada, sh näiteks oma majandushuvides ja -elistustes. Meditsiinikontekstis on see lubamatu, kuna meditsiin peab olema suunatud patsiendi vajadustele.
- c) PM mõiste ebamäärasus võib patsientidele kaasa tuua põhjendamatu hirme ning alusetuid lootusi, sh patsiendile ideaalselt kohandatud meditsiin.

Mõiste defineerimine eeldab, et mõiste (definiendum) on ekvivalentne mingi teise hulga mõistetega, mille tähendus on hästi tõestatud (definiens). **Traditsioonilises loogikas esitatakse rida nõudeid, mida üks korrektne definitsioon peab rahuldama:**

1. Definitsioon peab olema *vajalik*, st et pole olemas defineerivate mõistetega (definiens) ekvivalentset väljakujunenud definitsiooni;
2. Definitsioon peab olema *adekvaatne*, st ei tohi olla *liiga avar* ega *liiga kitsas*;
3. Definitsioonis ei tohi olla *ringi*, st mõistet ei saa määratleda sellise mõiste kaudu, mis ise on defineeritav antud mõiste kaudu;
4. Defineeritav mõiste ei tohi sisaldada *üleliigseid mõisted*, st mõisteid, mida defineeritakse teiste definitsioonis sisalduvate mõistete kaudu;
5. Definitsioon ei tohi olla *vastuoluline*, st sisaldada loogilisi vasturääkivusi;
6. Definitsioon peab olema *selge ja täpse sõnastusega*, st ei tohi olla mitmeti mõistetav.

PM mõiste analüüsimisel teaduskirjanduses selgus, et paljud kasutatud definitsioonid ei vasta ülaltoodud nõuetele. Sageli on PM definitsioonis kasutatud defineeriva mõistena **uurimis- või teadustööd** (sh uute diagnostikate ja raviviiside uurimine), mis on vastuolus definitsioonile seatud nõudega 5: meditsiinilises

²⁵ Schleidgen, S., Klingler, C., Bertram, T., Rogowski, W. H., & Marckmann, G. (2013). What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC medical ethics*, 14(1), 55. <http://www.biomedcentral.com/1472-6939/14/55>

kontekstis²⁶ on uurimistöö alati vahendiks soovitud tulemuse saavutamiseks, mitte kunagi eesmärk omaette. Tavaliselt, kuid mitte alati, seisneb uurimistöö mõiste meditsiiniliste meetmete parandamises või meditsiiniliste teadmiste loomises. Seega ei sobi uurimistöö mõistet PM defineerimisel kasutada.

Teine oluline mõiste, mida PM defineerimisel on kasutatud, on **ravimi müügiloo saamise protseduur** (*drug approval*). Kuid see ei ole samuti sobiv mõiste PM defineerimisel. Me soovime defineerida personaalmeditsiini mõistet, mille peamine valdkond on meditsiin ning see seab piirid termini tähendusele. Ravimi müügiloo saamise protseduur kuulub aga peamiselt tervishoiupoliitika mitte meditsiini valdkonda. Seega ravimi müügiloo saamise protseduuri mõiste rikub definitsiooni koostamise reeglit, et mõiste defineeritakse liigitunnuse (st ühte liiki esemeid teistest eristava tunnuse) kaudu.

Ka suur hulk muid mõisteid ei sobi PMi defineerimiseks, kuna on selleks kas liiga avarad või liiga kitsad. Näiteks mõisted „**otsuste tegemine**“ või „**kulude kontroll/vähendamine**“ ei kuulu samuti meditsiini valdkonda, vaid pigem inimtegevuse või ärijuhtimise valdkonda. Sellisel kujul mõisted on liiga laiad PMi adekvaatseks defineerimiseks. Mõnevõrra kitsamad, kuid siiski liialt avarad on mõisted „**patsientide juhtimine**“ ning „**grupiviisiline/kihistatud kasutamine**“, mida võib kasutada igasuguse meditsiinilise sekkumise korral. On ka liialt kitsaid mõisteid, näiteks „**üksikisikutele kohandatud heaolu kava**“, kuna meditsiin on laiem mõiste kui heaolu ning on pigem seotud patsientide tervisega, samal ajal kui heaolu on seotud ainult ühe tervise aspektiga. Paljude haiguste korral ei tähenda heaolu kasv tervisliku seisundi paranemist.

Mõistete „**ennetus**“ ja „**ravi**“ kasutamisel PMi defineerimisel, tuleb silmas pidada, et uusi termineid vajatakse peamiselt siis, kui ilmnevad muutused või toimuvad arengud, mida varasemalt kasutusel olnud termin enam ei kirjelda. Meditsiinilises kontekstis on uus termin vajalik, kui meditsiinilise sekkumise vahendid ja lõpptulemused muutuvad viisil, mida varasemalt kasutatud terminid enam piisavalt täpselt ei kirjelda. Küsimus seisneb selles, kas mõisted „**ennetus**“ ja „**ravi**“ nõuavad uute terminite defineerimist? Autorid leidsid, et kriteeriumile vastavad ainult need mõisted, milles viidatakse parandamisele või täiendamisele. Teiste puhul pole uute mõistete defineerimine õigustatud. Seega jäid sobivate mõistete hulka, mille kaudu PMi defineerida, ainult need, mis sisaldasid erinevas ulatuses parandamist või täiendamist, näiteks „**tulemuslikkus ja tõhusus**“, „**ajastus**“, „**kohandamine**“, „**ravivalik**“, „**efektiivsus**“ ja „**ohutus**“.

Meditsiinis on olemas teatud mõistete hierarhia. Näiteks „**parem ravi ajastus**“ ei ole omaette eesmärk, vaid on oluline hoopis „**efektiivsema ravi**“ saavutamiseks. Meditsiinilise sekkumise tulemuslikkus, tõhusus ja ohutus on need, mis alati defineerivad parandamist ja täiendamist tervishoiu, mistõttu jäetakse need PMi defineerimisel kõrvale, kuna need kaasnevad alati iga meditsiinilise täiendusega.

Tervishoiu „**kohandamine**“ ja „**ajastuse parandamine**“ on ainsad mõisted, mis vastavad nõuetele ja mida võib PMi defineerimisel kasutada. Samuti võib uute mõistetena kasutada „**bioloogilise informatsiooni ja biomarkerite kasutamist haiguste molekulaarse leviku, geneetika, proteoomika ja metaboolomika**“ tasemel.

Lähtudes analüüsist ja definitsiooni koostamise nõuetest **pakuvad Schleidgeni et al** seatud kriteeriumitele vastava uue PMi definitsioonina välja järgmist:

Personaalmeditsiini eesmärgiks on parandada tervishoiusüsteemi grupipõhisust ja ajastust, kasutades ära bioloogilist informatsiooni ja biomarkereid haiguste molekulaarse leviku, geneetika, proteoomika ja metaboolomika tasemel.

²⁶ Meditsiinilises kontekstis me viitame meditsiinile kui meditsiinilisele abile. Tulemuste analüüs viitab, et PMi käsitletakse üldiselt kui vahendit, mille abil parandada meditsiinilist abi.

P0–P4– P5–P6 meditsiin

P0 meditsiin pärineb meditsiini algusaegadest, mida iseloomustas paternalistlik arsti ja patsiendi suhe, st patsientide väga vähene (kui üldse) autonoomia ja suur arsti-kesksus.

P4 meditsiini mõistet tutvustas Leroy Hood 2008. aastal seoses süsteemibioloogia arenguga²⁷. P4 meditsiin (**ennustav, ennetav, personaalne ja kaasav - predictive, personalized, preventive and participatory**) märkis tervishoiusüsteemi paradigma muutust reaktiivsest (haigusele keskendunud tegevustest) ennetavaks (tervist hoidvaks ja haigusi ennetavaks). P4 meditsiin on personaalne kõige otsesemas tähenduses: iga patsienti ravitakse kui unikaalset indiviidi ning patsiendid ise kontrollivad valitud raviviise, et ennetada haigestumist või saada efektiivset ravi.

USA Tervise Insituut (National Health Institute, NIH) defineeris **P4 meditsiini** järgmiselt: **teadusuuringud lubavad meil tulevikus ennustada (predictive) kuidas, millal ja kellel areneb mõni haigus. Me suudame kujutada ette aega, mil oleme võimelised suunama ravi personaliseerituse (personalized) baasil täpselt neile, kellel ravi vaja on, ning vältida nende ravimist, kes seda ei vaja. Lõpptulemusena lubab niisugune individualiseeritud lähenemine ennetada (preventive) haigust enne selle tekkimist, rakendada üksikisikute, kogukondade ja tervishoiuteenuste pakkujate osalemist (participatory) ennetaval viisil nii vara kui võimalik ja kogu tavapärase haigustsükli vältel.**

P5 meditsiin on P4 kontseptsiooni edasiarendus. Gorini ja Pravettoni, Ozdemir jt, lisasid mudelisse viienda elemendina **psühholoogilis-tunnetusliku (psychocognitive)** aspekti, kuna patsient ei ole ainult bioloogiline või geneetiline üksus, vaid isik, koos oma eriliste vajaduste, väärtuste, lootuste ja hirmudega²⁸. Viienda aspekti lisamine võimaldab patsiendil võtta passiivse saaja rolli asemel aktiivse otsustaja rolli kogu raviprotsessi käigus.

Ühe olulise viienda aspektina on nimetatud ka **populatsiooni perspektiivi**, mis tuleks siduda iga eelneva nelja komponendiga²⁹. Populatsiooni perspektiivi lisamine ühendab ennustava meditsiini ökoloogilise tervishoiumudeliga; lisab ennetavale meditsiinile populatsiooni sõeluuringute põhimõtted; kasutab tõenditel põhinevat praktikat personaalmeditsiinis; ja jagab kaasava meditsiini kolmeks rahvatervise põhifunktsiooniks: hindamine, poliitikakujundamine ja kindlustus.

P6 meditsiin on Bragazzi täiendus P5 meditsiini mudelile, lisades sellele avalikkuse komponendi. **P6 medicine – personalized, predictive, preventive, participatory, psychocognitive and public (personaalne, ennustav, ennetav, kaasav, psühho-kognitiivne ja avalik)**³⁰.

²⁷ Hood, L. (2008). A personal journey of discovery: developing technology and changing biology. *Annu. Rev. Anal. Chem.*, 1, 1-43. <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.anchem.1.031207.113113>

²⁸ Pravettoni, G., & Gorini, A. (2011). A P5 cancer medicine approach: why personalized medicine cannot ignore psychology. *Journal of evaluation in clinical practice*, 17(4), 594-596.

²⁹ Khoury, M. J., Gwinn, M. L., Glasgow, R. E., & Kramer, B. S. (2012). A population approach to precision medicine. *American journal of preventive medicine*, 42(6), 639-645.

³⁰ Bragazzi, N. L. (2013). From P0 to P6 medicine, a model of highly participatory, narrative, interactive, and “augmented” medicine: some considerations on Salvatore Iaconesi’s clinical story. *Patient preference and adherence*, 7, 353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3640773/>

Tabel 1. Ülevaade P0–P6 meditsiini mõistest ja komponentidest

P0 meditsiin	P3 meditsiin	P4 meditsiin	P5 meditsiin	P6 meditsiin
Mittepersonaalne, „üks suurus sobib kõigile“ lähenemine	Personaalne	Personaalne	Personaalne	Personaalne
Ei ole ennustav	Ennustav	Ennustav	Ennustav	Ennustav
Ei ole ennetav, tegeleb ainult akuutsete haigustega, reaktiivne meditsiin	Ennetav, tegeleb nii akuutsete kui krooniliste haigustega; on proaktiivne	Ennetav, tegeleb nii akuutsete kui krooniliste haigustega; on proaktiivne	Ennetav, tegeleb nii akuutsete kui krooniliste haigustega; on proaktiivne	Ennetav, tegeleb nii akuutsete kui krooniliste haigustega; on proaktiivne
Ei ole kaasav, pigem paternalistlik või arsti-keskne	Ei ole kaasav, pigem paternalistlik või arsti-keskne	Kaasav või patsiendi-keskne	Kaasav või patsiendi-keskne	Kaasav või patsiendi-keskne
Ei ole psühho-kognitiivne	Ei ole psühho-kognitiivne	Ei ole psühho-kognitiivne	Psühho-kognitiivne	Psühho-kognitiivne
Ei ole avalik	Ei ole avalik	Ei ole avalik	Ei ole avalik	Avalik ja populatsioonipõhine, jagatud ja avatud lähteandmetega

Personaalmehitsiini mõiste käsitus Eestis

Ülalpool esitatu alusel on selge, et tänaseks ei ole kokku lepitud ühtset, universaalset ja laialdaselt kasutatavat personaalmehitsiini definitsiooni. Seoses personaalmehitsiini pilootprojekti planeerimisega Eestis on asjakohane selle mõiste piisavalt põhjalik käsitus, et selgus oleks võimalikult suur nii partneritele kui avalikkusele.

WHO on defineerinud tervise kui tervikliku füüsilise, vaimse ja sotsiaalse heaolu. Kusjuures keskseks ei ole mitte haigus, vaid terviklik heaolu. Psühholoogilised ja isiklikud tunnused mõjutavad kliinilisi tulemusi patsiendi elukvaliteedi, vitaalsuse ja rahulolu kaudu.

Personaalmehitsiini abiga peaks tervishoiu juhtimise paradigma keskenduma ennetusele, liikudes haiguselt heaolule, haiguste ravimiselt tervise säilitamisele. Kui paraneb meie võimekus haiguste ennetamiseks ja individuaalsete erinevuste arvestamiseks haiguste diagnoosimisel, kogemisel ja ravile reageerimisel, siis pakub personaalmehitsiin lootust, et haiguste kestust ja raskust on võimalik vähendada. Personaalmehitsiin võimaldab vähendada ravikulusid, kui me oskame kiiresti ja usaldusväärselt valida patisendile maksimaalselt efektiivse raviviisi, mis vähendavad ebaefektiivsete ravimeetodite kasutamist ja aitavad vältida ravimite kõrvaltoimeid.

Personaalmehitsiin ei ole uus meditsiiniharu, vaid pigem tänase tervishoiusüsteemi edasiarendus ja täiendamine nii meditsiinis kui ka IT valdkonnas isikupõhiste andmete saamise ja kasutamise võimalustega. Arengud erinevates teadusvaldkondades (genoomika, farmakogenoomika, -oomikad jne) võimaldavad patsiendi personaalsete terviseandmete laialdasemat kasutamist nii indiviidi kui ka populatsiooni heaolu (st tervena püsimise ning haiguste ennetamise) tagamisel.

Personaalmehitsiin on kontseptsioon tervishoiuteenustest, mille puhul rakendatakse teaduslikult valideeritud tehnoloogiaid, et arvestada iga inimese unikaalseid individuaalseid omadusi. Järgnevalt on esitatud mõned PM definitsioonid ja eesmärgid, mida Eestis on kasutatud.

- **Tegevusprintsip, kus haiguste ennetuses, diagnoosimisel või ravis arvestatakse iga inimese individuaalset varieeruvust terviseandmetes (sh geneetiline info), tervisekäitumises, elukeskkonnas ja eelistustes.** Printsibi tõhusaks ja kvaliteetseks rakendamiseks kasutatakse maksimaalselt olemasolevaid terviseandmestikke ning intelligentseid infoanalüüsi ja otsusetoe rakendusi.
- **Personaalmehitsiin tähendab tõenduspõhist, individuaalsetel terviseandmetel* põhinevat personaalsetele riskidele kohandatut, preventiivset, ennustavat ja kaasavat (4P) lähenemist haiguste ennetamisele ja ravile.** *terviseandmed – kõik andmed, millel seos inimese terviseiga (geenid jm -oomika, haigus- ja raviandmed, käitumine, keskkond, sotsiaalandmed jne).
- **Personaalmehitsiini eesmärk üksikisiku tasemel on tema tervise juhtimine (health management) ehk individualiseeritud ravi- ja ennetavad teenused, mida võimaldavad terviklike terviseandmete mugav kasutamine ja asjakohased kliinilise käsitluse otsusetoad.**
- **Personaalmehitsiini eesmärgiks populatsiooni tasemel on isikupõhiste terviseandmete kogumine ja kasutamine mitte koheselt üksikisiku aitamiseks, vaid eelnimetatud kliinilise käsitluse otsusetoadede väljatöötamiseks, ravitulemuste monitoorimiseks ja tervishoiuteenuste kvaliteedi juhtimise eesmärgil.** See annaks võimaluse radikaalselt uute teenuste arendamiseks erinevate haigusseisundite või tervisekäitumise muustritega isikute jaoks – uued võimalused arstidele ja teadlastele inimeste terviseiga seotud küsimuste lahendamisel.
- **Personaalmehitsiin (otsusetugi) kliinilises käsitluses on tervise seisundi ja meditsiinilise tegevusega seotud otsustusprotsess, milles infotehnoloogiliste lahenduste abil seotakse isiku terviseandmed tõenduspõhiste teadmistega.** *Personal medicine = linking knowledge with patient data for decision support.*
- Kuigi algselt on ka Eestis personaalmehitsiini seostatud eeskätt geneetilise informatsiooni kasutamisega, siis praeguseks mõistetakse selle all **inimese kõigi terviseandmete kasutamist ennetuses ja ravis, mis peaks viima süstemaatilise mõistmiseni, kuidas indiviidi tervis tuleneb komplekssest seosest geenide, iseenda käitumise ning väliskeskkonna vahel**³¹.

Personaalmehitsiini eeluuringu juhtrühmas on osutatud, et selle mõiste tähenduse sõnastamisel tuleks tähelepanu pöörata järgmistele aspektidele:

- Peaks sisaldama personaalsete andmete (terviseandmete, bioloogilise informatsiooni, keskkonna informatsiooni jm) kasutamist.
- Olemasolevate personaalandmete kogumist ja grupiviisilist kohandamist populatsioonidele.
- Meditsiinilise tegevuse suunamine tervise säilitamisele, haiguste ennetamisele ja edasilükkamisele. Hiljem ravi õigeaegne alustamine, efektiivseima ja sobivaima raviviisi valimine.
- Patsiendi kaasamine tervise säilitamise, jälgimise ja ravi toimimise jälgimisel.
- Ühendama endas 6P meditsiini komponendid:
 - *personal* – isikupõhine;
 - *predictive* – ennustav;
 - *preventive* – ennetav;
 - *participatory* – kaasav;
 - *psychocognitive* – psühhokognitiivne (sh tervisekäitumine ja elustiil);
 - *public* – avalik ja rahvastikupõhine ja tervist kujundav tervisepoliitika (sõeluuringud).

³¹ Aaviksoo, A., Järvan, K., Lepik, K., Kõnsa, P., (2013) „Analüüs personaalmehitsiini rakendamise võimalustest Eestis“. Eesti Arengufond. <http://www.arengufond.ee/wp-content/uploads/2014/01/Anal%C3%BC%C3%BCs-personaalmehitsiooni-rakendamise-v%C3%B5imalustest-Eestis.pdf>

Personaalmehitsiini eeluuringu juhtrühma poolt soovitatakse personaalmehitsiini käsitleda, kui:

individuaalsete geno- ja fenotüübi andmete põhjal arvutusliku analüüsiga leitud individuaalsete riskide tõenäosustele ning otsusetoe soovitudele toetuvat haiguste ennetust, diagnostikat ja ravi.

Personaalmehitsiini toetava tervishoiu eesmärgiks on **preventiivse, prognoosiva ja inimesi kaasava** lähenemise ulatuslikum juurutamine tervishoius.

