
Humangenetik: Der Arzt im Spannungsfeld zwischen Markt und Humanität?

Klaus Zerres

Der vorliegende Beitrag schließt sich an frühere Beiträge zu den Cadenabbia-Gesprächen an.¹ Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie sich in dem Spannungsfeld bewegen, das durch den Paradigmenwechsel von der vorwiegend kurativen hin zur präventiven Medizin entsteht, der durch die neuen Möglichkeiten der modernen Medizin herbeigeführt worden ist. In diesem Zusammenhang gewinnt die molekulargenetische Diagnostik von Krankheitsdispositionen zunehmend an Bedeutung. Und dabei spielen dann auch Marktmechanismen eine zunehmende Rolle, die die genetische Diagnostik primär als Ware erscheinen lassen.

Unser Wissen über die genetische Ursache von Krankheiten nimmt stetig zu.

Mit der sehr medienwirksamen Verkündung der Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahre 2001 – zeitgleich durch das Human Genome Project und Craig Venter mit seiner privaten Firma Celera Genomics – wurden hohe Erwartungen geweckt. Eine nüchterne Analyse zeigt aber, dass das Verständnis über die genetische Basis von Krankheiten insgesamt erst am Anfang steht. Dies gilt insbesondere für die wichtigen „Volkskrankheiten“, die als „common diseases“ weltweit Gegenstand umfas-

sender genetischer Forschung sind. Die Explosion des Wissens lässt sich z. B. daran ablesen, wie viele Krankheitsgene innerhalb eines kurzen Zeitraums identifiziert bzw. auf einen bestimmten Chromosomenabschnitt lokalisiert wurden. So betrug die Zahl derjenigen Gene, die einem bestimmten Chromosomenabschnitt zugeordnet werden können, z. B. zu Beginn unserer Vorlesung Humangenetik im Sommersemester 2007 am 13.4.2007 noch 10187, bis zum Ende der Vorlesung am 15.6.2007 war sie auf insgesamt 10314 gestiegen. In diesem Zeitraum wurden der zentralen genetischen Datenbank OMIM („Online Mendelian Inheritance in Man“) täglich Daten über durchschnittlich zwei Gene hinzugefügt. In der Patentierung vieler Gene kommen darüber hinaus kommerzielle Erwartungen zum Ausdruck. Die technische Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten mithilfe der Chiptechnologie wird es in absehbarer Zukunft möglich machen, eine Vielzahl krankheitsdisponierender Gene zu analysieren.

Es gibt eine zunehmende Anzahl erblicher Krankheiten, für die Anlageträger mit hohem Erkrankungsrisiko identifiziert werden können. Diese Untersuchungen sind kostspielig und ziehen eine aufwendiges Vorsorgeprogramm nach sich.

Obwohl die genetische Analytik rasante Fortschritte macht, handelt es sich nach wie vor um ein im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren in der Medizin sehr teures Verfahren. Aufgrund der komplexen Struktur vieler Gene und der Häufigkeit der Heterogenie – also der Tatsache, dass dem gleichen klinischen Krankheitsbild mehrere Gene zugrunde liegen können – kann die Untersuchung sehr aufwendig sein. Die Analyse der beiden wichtigsten bekannten Gene für den familiären Brustkrebs kann

schnell in der Größenordnung von ca. 10.000 Euro liegen. Hier ist eine sorgfältig gestellte Diagnose essenziell. Ihr muss aber zwingend eine differenzierte Abwägung vorausgehen, bei der eine Kosten-Nutzen-Relation ermittelt und individuell analysiert wird.

Beispielhaft für genetisch bedingten Krebs seien hier familiärer Darm- und Brustkrebs genannt. Für beide Krebsformen existieren umfassende Betreuungsprojekte der Deutschen Krebshilfe. Familiäre Krebserkrankungen sind aufgrund ihres Entstehungsmechanismus dadurch charakterisiert, dass die betroffenen Personen (1.) durchschnittlich oft jünger sind als Patienten mit typischen sporadischen Manifestationen bevorzugt des höheren Lebensalters, (2.) Tumore oft in der Familie stark gehäuft auftreten und (3.) die Betroffenen multiple Tumore aufweisen können.

Eine prädiktive molekulargenetische Diagnostik in betroffenen Familien geht in der Regel vom Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation bei einem Familienmitglied aus. Daran schließt sich dann eine genetische Beratung an. Danach wird eventuell die eigentliche prädiktive Diagnostik bei anderen Familienmitgliedern durchgeführt, bei denen ebenfalls ein erhöhtes Krankheitsrisiko zu vermuten ist.

Der Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation ist für Anlageträger je nach Tumorart mit einem z. T. sehr stark erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden. Im Fall einer wichtigen erblichen Darmkrebsform (sog. HNPCC), in deren Folge auch Tumore unterschiedlicher anderer Organsysteme auftreten können, wird Risikopersonen mit deutlich erhöhtem Erkrankungsrisiko ein umfassendes Früherkennungsprogramm empfohlen. Dieses umfasst bei Personen mit einer krankheitsverursachenden Mutation in einem HNPCC-Gen ab dem 25. Lebensjahr (bzw. fünf Jahre vor dem frühesten Manifestationsalter in der Familie) jeweils einmal jährlich: eine körperliche Untersuchung,

eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraums, eine Dickdarmspiegelung, evtl. eine gynäkologische Untersuchung auf Gebärmutter- und Eierstockkrebs, eine Urinuntersuchung und evtl. eine Speiseröhren-, Magen- und partielle Dünndarmspiegelung (nur bei familiär gehäuften Magenkrebs) (Deutsche Krebshilfe, Verbundprojekt „familiärer Darmkrebs“).

Der genetische Fortschritt ermöglicht in vielen Familien eine prädiktive Anlageträgerdiagnostik. Bereits heute wird die Frage, in welchen Familien eine Mutationsanalytik indiziert ist, äußerst kontrovers diskutiert. Konkreter bedeutet das, dass eine Antwort auf die Frage gefunden werden muss: Welches Risiko muss bestehen, damit es angemessen erscheint, die kostspielige Mutationsanalytik durchzuführen bzw. sich dem langjährigen Vorsorgeprogramm zu unterziehen? In diesem Zusammenhang muss ebenfalls die Frage beantwortet werden, ob sich Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko überhaupt einem derart engmaschigen Vorsorgeprogramm unterziehen werden. Es ist darüber hinaus notwendig, belastbare Daten über den Nutzen dieser Maßnahmen zu gewinnen. Erst dann können wissenschaftlich begründete Empfehlungen formuliert werden. Für Träger einer krankheitsverursachenden Mutation für familiären Darmkrebs (HNPCC) beträgt das Risiko für Darmkrebs 75 %, für Gebärmutterkrebs 50 % und jeweils 10 % für Magen- und Eierstockkrebs. Die Mitteilung derartiger Risiken bei gleichzeitig sehr begrenzten Möglichkeiten einer effizienten Vorsorge hat viele Implikationen. Sie bedarf daher einer umfassenden Vermittlung und muss von einer nachhaltigen Betreuung begleitet sein. Es ist naheliegend, dass eine derartige Diagnostik nicht von kommerziellen Interessen beeinflusst werden sollte.

Genetische Diagnostik ist ein gewinnträchtiger Wachstumsmarkt. Das Angebot bedient einerseits die Nachfrage, schafft sie andererseits aber auch.

Die Anzahl der molekulargenetisch diagnostizierbaren Krankheiten bzw. Krankheitsdispositionen nimmt, wie dargestellt, stetig zu. Da die klassischen Erbkrankheiten durchweg sehr selten sind, dürfte deren molekulargenetische Diagnostik für die Krankenversicherungen insgesamt keinen entscheidenden Kostenfaktor darstellen. Die Diagnostik von Krankheitsdispositionen häufiger Erkrankungen („common diseases“) ist jedoch aufgrund dieser Häufigkeit einerseits und weniger klarer oder gänzlich fehlender Konsequenzen andererseits meist sehr viel problematischer.

Ein sehr anschauliches Beispiel für die Wechselbeziehung zwischen kommerziellem Angebot und Erzeugung von Nachfrage ist die Analyse von Fruchtwasser zum Ausschluss einer Chromosomenstörung. In der Bevölkerung ist hinreichend bekannt, dass mit zunehmendem Alter das Risiko für die Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom (Trisomie 21) ansteigt. Dieses Risiko wird jedoch allgemein stark überschätzt. Es beträgt z. B. für eine Frau, die 40 Jahre alt ist, nur ca. 1 %. Das Risiko, dass durch die Untersuchung (die meist ca. in der 16. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird) eine Fehlgeburt herbeigeführt wird, liegt in der gleichen Größenordnung. Das allgemeine, weitgehend altersunabhängige Fehlbildungsrisiko beträgt bezogen auf alle Kinder ca. 3 %. Jeder Berater weiß, dass eine umfassende Information über diese Situation dazu führen kann, dass die Ratsuchenden ihre ursprüngliche Einstellung grundlegend ändern. Wenn sie zusätzlich erfahren, dass mithilfe einer vorgeburtlichen Chromosomenanalyse nur ein kleiner Anteil der möglichen kindlichen Fehlbildungssyndrome ausgeschlossen werden kann, relativiert

das den Stellenwert dieser Untersuchung noch weiter. Viele Frauen verzichten dann in Anbetracht der genannten Aspekte nicht selten entgegen ihrer ursprünglichen Absicht auf eine Fruchtwasseranalyse. Da die Zahl der Schwangeren über 40 Jahre deutlich zunimmt und der Frauenarzt möglicherweise fürchtet, nach der Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom wegen einer nicht ordnungsgemäßen Aufklärung juristisch belangt zu werden („Kind als Schaden“), neigt er seinerseits jedoch – auch in Anbetracht mangelnder Zeit – oft eher dazu, eine entsprechende Untersuchung mit Nachdruck zu empfehlen. Diese Haltung ist aus der Sicht des Frauenarztes vielleicht nachvollziehbar. Ein derartiger „Automatismus“, der vielfach durch kommerzielle Interessen noch befördert wird, ist jedoch oft inhuman – oder, neutraler ausgedrückt: Er ist zumindest äußerst bedenklich.

Es gibt ein zunehmendes Angebot an unsinniger genetischer Diagnostik, deren Anwendung ausschließlich kommerzielle Gründe hat.

Heute werden den Ärzten und damit indirekt auch den Patienten nicht selten Tests angeboten, die mit Versprechungen verbunden sind, die sie nicht einlösen können. Es wird suggeriert, die Testergebnisse würden den Patienten erlauben, ihre individuellen Risiken durch gezielte Vorbeugemaßnahmen zu vermindern. Diese Behauptung ist in dieser Form oft nicht richtig. Viele der angebotenen Tests führen allenfalls zu einer statistischen Modifikation der Risiken. Welchen Wert hat die Angabe z. B. eines 1,1-fach erhöhten Risikos (sog. odds ratio)? Zum einen ist diese Risikoangabe lediglich ein statistischer Durchschnittswert. Angesichts der Vielzahl beteiligter modifizierender Gene kann das Ergebnis für den Einzelnen gänzlich falsch sein,

da wir mithilfe eines speziellen Tests u. U. andere Risikogene nicht erfassen werden.

Noch wichtiger ist jedoch die Frage, inwieweit dieses Wissen auch aktiv umgesetzt werden kann. Was kann ich z. B. durch mein Verhalten dazu beitragen, ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko zu reduzieren? Wenn in der Information eines Testanbieters etwa lapidar der Rat gegeben wird, sich sportlich zu betätigen und Broccoli zu essen, dann ist das beinahe zynisch. Es ist tendenziell inhuman, ein in dieser Form nicht zu haltendes Versprechen zu geben. Daraus ergibt sich als zentrale Forderung die nach einer Regulierung der Anwendung derartiger Testverfahren durch den Gesetzgeber. Die Voraussetzung dafür sind jedoch umfassende, wissenschaftlich gesicherte Daten (evidence based medicine), die bisher aber meist nicht existieren.

Die Überschrift eines Aufsatzes im *Deutschen Ärzteblatt* zum Nutzen derartiger Tests bringt den beschriebenen Sachverhalt treffend auf den Punkt: „Manchmal ein Geschäft mit der Angst“.² Denn es gilt nach wie vor: „Aus der Kenntnis genetischer Polymorphismen lässt sich nicht zwingend ein gesundheitliches Risiko für die untersuchte Person ableiten.“³

Die Möglichkeit, genetisch bedingte Veränderungen bzw. Krankheiten zu diagnostizieren, „zwingt“ die Betroffenen zur Auseinandersetzung damit.

„Das müsste ja heute nicht mehr sein“ ist einer der Sätze, den Mütter nach der Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom fürchten. Mit den zunehmenden Möglichkeiten der genetischen Diagnostik nimmt auch die Verantwortung für deren Inanspruchnahme zu. Es kann eine Entlastung sein, wenn man Risiken nicht gekannt haben kann: Es war nicht zu ändern. Viele Eltern von Kindern mit Down-Syndrom

sind froh, keine Pränataldiagnostik in Anspruch genommen zu haben. Dies gilt auch für Eltern nach der Geburt von Kindern mit anderen schweren Erkrankungen. Allerdings schließt das den Wunsch keineswegs aus, in einer weiteren Schwangerschaft eine vorgeburtliche Diagnostik in Anspruch zu nehmen. Je schwerwiegender die Krankheit ist und je weniger an therapeutischen Möglichkeiten besteht, desto größer ist dieser Wunsch nach Inanspruchnahme einer vorgeburtlichen Diagnostik in einer weiteren Schwangerschaft, der ja die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruches im Falle eines ungünstigen Untersuchungsergebnisses voraussetzt. Ein Zuwachs an Wissen verlangt dem Einzelnen ein höheres Maß an Selbstverantwortung ab. Wenn der Einzelne vor die Notwendigkeit einer Entscheidung gestellt ist, sieht er sich zugleich dem Einfluss der gesellschaftlichen und sozialen Rahmenbedingungen und der gesellschaftlichen Wertvorstellungen ausgesetzt.

Die Entscheidung bleibt dennoch letztlich immer individuell. Der Satz eines ca. 70-jährigen Vaters eines 40-jährigen Sohnes mit Down-Syndrom: „Wir wünschen, dass unser Kind auch nur einen Tag eher stirbt als wir“ macht das Ausmaß der Sorgen dieser Eltern deutlich. Die Gesellschaft ist hier gefordert, die Lebensbedingungen für behinderte Menschen so zu gestalten, dass den Eltern ein Teil der Verantwortung für ihre Kinder abgenommen und damit ihre Sorge verringert wird. Gänzlich abgenommen werden kann ihnen diese Sorge jedoch niemals. Mit elterlichem Egoismus hat diese Sorge nichts zu tun. Dass ihnen häufig derartige Motive unterstellt werden, ist für viele Eltern tief verletzend. Der Satz einer Mutter mit zwei erwachsenen schwerstbehinderten Kindern mit einer erblichen Chromosomenstörung: „Hätten wir doch nur geahnt, dass es sich wiederholt“ illustriert die andere Seite. Hier wäre die vorgeburtliche Diagnose mit der möglichen Konsequenz eines Schwangerschaftsabbruches jedoch nicht etwa die einzige

Option gewesen. Der Verzicht auf weitere Kinder wäre hier wahrscheinlich ein gangbarer Weg gewesen. Die schwerwiegende Entscheidung, eine vorgeburtliche Diagnostik in Anspruch zu nehmen, kann nur das Ergebnis einer individuellen Reflexion sein. Ein Markt, bei dem es darum geht, mit diagnostischen Tests Umsätze zu steigern, ist in diesem Kontext äußerst problematisch.

Das Wissen um Erkrankungsrisiken führt nicht automatisch zu gesundheitsbewusstem Verhalten.

Das wesentliche Kriterium bei der Entscheidung für oder gegen die prädiktive genetische Diagnostik ist, ob das Wissen um erhöhte Krankheitsrisiken für die untersuchten Personen auch von Nutzen ist. Es kann natürlich durchaus sein, dass das Wissen um ein erhöhtes Erkrankungsrisiko den untersuchten Personen hilft, deren Risiko jedenfalls zu verringern. Es ist z. B. denkbar, dass Menschen mit einem erhöhten Herzinfarktisiko das Wissen darum zum Anlass nehmen, weitere Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Übergewicht etc.) zu meiden und sich in besonderem Maße sportlich zu betätigen. Insgesamt ist es jedoch eine der großen gesundheitspolitischen Herausforderungen aller Industriegesellschaften, Menschen zu gesundheitsbewusstem Verhalten anzuleiten. Ob das Wissen von einem erhöhten Erkrankungsrisiko hier allein schon ausreicht, muss zumindest für einen Teil der untersuchten Personen bezweifelt werden. Warum würde sonst geraucht werden, und warum würden viele Menschen so sorglos mit ihrem Übergewicht umgehen? Die Risiken für Raucher und Übergewichtige sind im Allgemeinen deutlich höher als für Träger einzelner Risikogene für derartige Krankheiten. Wie ist es anders zu erklären, dass die Prävalenz für Übergewicht sich in den USA von ca. 10 % für Männer und etwa 15 %

für Frauen im Jahre 1960 auf knapp 30 % bzw. 35 % im Jahre 2000 dramatisch erhöht hat? Wenn es zutrifft, dass ein Paradigmenwechsel stattfindet hin zu einer prädiktiven Medizin, deren Grundlagen durch die molekulare Medizin geschaffen werden, muss sich die versorgungsorientierte Medizin erheblich wandeln. Versorgungsforschung und Verhaltensmedizin werden im Verhältnis an Bedeutung gewinnen.

Aus dem Blickwinkel des Faches Humangenetik ist es evident, dass eine Spannung zwischen Markt und Humanität existiert. Die zunehmende Identifizierung von Risikogenen für eine stetig wachsende Anzahl von Erkrankungen bietet einerseits große Chancen im Sinne einer molekular begründeten präventiven Medizin. Parallel hierzu entsteht jedoch andererseits ein lukrativer Markt, der zwangsläufig Konflikte und Probleme mit sich bringt. Verbindliche Regularien zur Anwendung der genetischen Diagnostik sind daher zwingend notwendig und längst überfällig.

Anmerkungen

¹ Zerres, Klaus: Prädiktive Medizin: Der gesunde Kranke. In: Schumpelick, Volker / Vogel, Bernhard (Hrsg.): *Arzt und Patient. Eine Beziehung im Wandel*, Freiburg 2006, 554–564; ders., Diagnostik als Kostenfaktor. In: Schumpelick, Volker / Vogel, Bernhard (Hrsg.): *Was ist uns die Gesundheit wert?*, Freiburg 2007, 97–108.

² *Leinmüller, Renate*: Gentests: Manchmal ein Geschäft mit der Angst. In: *Deutsches Ärzteblatt* 99 (2002), A1487f / B1247f / C1191f.

³ Ebd.