

---

# Diagnostik als Kostenfaktor

Klaus Zerres

In den folgenden Ausführungen beschränke ich mich – wie für einen Humangenetiker naheliegend – auf die genetische Diagnostik. Dieselben Gesichtspunkte können aber auch auf andere moderne diagnostische Verfahren Anwendung finden.

Eine unlängst von unserem Institut erbetene molekulargenetische Diagnostik bei einem Patienten sollte dazu dienen, die klinische Diagnostik durch eine umfassende genetische Analyse zu ersetzen. Dieser Auftrag hätte es erfordert, in mehr als 20 Genen nach Mutationen zu suchen, und das hätte in dieser Form mehr als 40.000 Euro gekostet – ohne dass sicher gewesen wäre, dass man auf diesem Wege überhaupt eine Diagnose hätte stellen können.

Die Analyse der aktuellen Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen belegt entsprechende Kostensteigerungen.

Im Jahre 2001 wurde die Entschlüsselung des menschlichen Genoms pressewirksam verkündet. Die Ausgaben von *Nature* und *Science*, in denen im Februar 2001 mitgeteilt wurde, dass das Genom entschlüsselt sei, erreichen die Dicke eines Buches – und hinzu kommt noch die Werbung der Industrie: Offensichtlich hofft man in diesem Bereich auf große Gewinne.

Beinahe täglich werden menschliche Erbanlagen chromosomalen Regionen zugeordnet. Wir schätzen, dass der Mensch ca. 25.000 Gene besitzt, von denen bis heute sehr viele noch nicht bekannt sind. Die Genomforschung wird sicherlich noch die nächsten Jahrzehnte in Anspruch nehmen. Bezogen auf Erkrankungen und damit auch auf die

Möglichkeiten, Erkrankungen zu erkennen, ist die Situation sehr viel überschaubarer. Derzeit können vielleicht 2000 Erkrankungen molekulargenetisch charakterisiert werden.

Schon gleichzeitig mit der Verkündung der Entschlüsselung des menschlichen Genoms wurde die Erwartung, auf der Grundlage der Analyse des Erbguts eines Menschen Aussagen über dessen künftigen Gesundheitszustand treffen zu können, sehr deutlich formuliert. Griffige Stichworte sind in diesem Zusammenhang „predictive medicine“ und „genomic medicine“. Und es stehen auch schon Anbieter von diagnostischen Tests bereit.

Die nachfolgenden Überlegungen lassen sich nach drei Problemfeldern gliedern:

### *1. Diagnostik erblicher Krankheiten*

Die molekulargenetische Diagnostik ermöglicht die Diagnosestellung bei einer zunehmenden Anzahl von Krankheiten und ersetzt damit andere, oft weniger spezifische und teilweise kostspieligere Diagnostikverfahren wie z. B. die Muskelentnahme mit nachfolgender neuropathologischer Untersuchung bei vielen Muskelkrankheiten. Hier sind auch in der Zukunft weitere Fortschritte zu erwarten. Diese Krankheiten sind im allgemeinen selten, etwa 20 von 1000 Personen weisen eine monogen, also durch die Veränderung eines einzelnen Gens bedingt Krankheit auf. Relevante Kosten werden durch diese neuen diagnostischen Anwendungsbereiche für das Gesundheitssystem nicht entstehen, da sie andere Verfahren zunehmend ersetzen können.

## *2. Prädiktive Diagnostik erblicher Krankheiten*

Die molekulargenetische Diagnostik hängt nicht davon ab, ob bereits klinische Symptome bestehen. Ob ein Patient die Anlage zu einer spätmanifesten Krankheit in sich trägt oder nicht, kann also prinzipiell unabhängig von klinischen Symptomen festgestellt werden.

Am Beispiel Brustkrebs lässt sich die Problematik exemplarisch erläutern. Wir wissen, dass 5 bis 10 Prozent aller Brustkrebsfälle eine monogene Basis haben. Das heißt: In diesen Fällen führt ein einzelnes Gen, das die Frau trägt, zu einem sehr hohen Erkrankungsrisiko. Träger einer Erbgutveränderung des sog. BRCA1-Gens tragen bis zum Alter von 70 Jahren ein Erkrankungsrisiko von ca. 65 Prozent, aber damit weniger als 100 Prozent. Anlageträgerinnen besitzen ein zusätzliches Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken.

Eine junge Frau (knapp über 20) kam zur genetischen Beratung. Bei ihrer Schwester war im Alter von 25 Jahren Brustkrebs diagnostiziert worden. Ihre Mutter war mit etwa 30 Jahren daran verstorben, weitere Familienangehörige waren ebenfalls betroffen. Die erbliche Form der Brustkrebs-Erkrankung ist oft durch eine auffällige familiäre Häufung, ein frühes Erkrankungsalter und gelegentlich durch Beidseitigkeit bzw. das Auftreten sowohl von Eierstock- als auch Brustkrebs charakterisiert. Angesichts des skizzierten Familienhintergrundes lag es für die Ratsuchende nahe, sich einem Gentest zu unterziehen. Bedingung für ein eindeutiges Testergebnis ist allerdings, dass eine krankheitsverursachende Mutation bei einer betroffenen Person eindeutig identifiziert wurde. Nur dann ist es möglich, sicher festzustellen, ob die krankheitsverursachende Mutation auch bei der Ratsuchenden vorliegt. In dem geschilderten Fall hat der Test ergeben, dass die Ratsuchende nicht Anlageträgerin ist. Die zentrale Frage, ob ein Test sinnvoll ist, kann dabei immer nur individuell beantwortet werden.

Die Frage nach den Kosten der Diagnostik ist in diesem Fall nicht einfach zu beantworten. Vordergründig sind genetische Tests teuer, obwohl wir durch die Weiterentwicklung molekulargenetischer Diagnostikverfahren, wie etwa der Chip-Technologie, davon ausgehen können, dass derartige Tests in naher Zukunft wesentlich billiger angeboten werden. Da es bisher entsprechende Tests nicht gab, werden hierdurch zunächst neue Kosten entstehen. Diese Tests verursachen naturgemäß Folgekosten durch notwendig werdende Vorsorgeuntersuchungen der Frauen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko. Auch werden mehr prophylaktische Brust- und Eierstockoperationen stattfinden, die zusätzliche Kosten verursachen werden. Diese Kosten müssen dann zu denjenigen Kosten in eine Beziehung gesetzt werden, die eine frühe Erkrankung der Risikopersonen ohne Vorsorgemaßnahmen verursachen würde. Eine einfache Kosten-Nutzen-Analyse ist hier kaum möglich, da die Zusammenhänge sehr komplex sind. In Bezug auf den Brustkrebs ist die Frage des Nutzens diagnostischer Maßnahmen bei Risikopersonen bzw. Genträgerinnen im Rahmen einer (durch die Deutsche Krebshilfe geförderten) Multicenterstudie umfassend evaluiert worden. Beim familiären Darmkrebs liegt eine ähnliche Problematik vor, und auch hierzu existiert eine umfangreiche Studie der Deutschen Krebshilfe.

Ein anderes Beispiel, das in den Themenkreis der prädiktiven Diagnostik gehört, ist das sogenannte Hämochromatose-Screening. Der wesentliche Unterschied ist, dass es sich hierbei um ein Bevölkerungs-Screening handelt, also im Prinzip jeder Erwachsene untersucht werden soll. Die Hämochromatose ist eine (relativ seltene) autosomal-rezessive Erkrankung, sie tritt also nur auf, wenn zwei veränderte, „ungünstige“ Erbanlagen gegeben sind. Die Krankheit entwickelt sich über viele Jahre. Es kommt zu einer kontinuierlich fortschreitenden Einlagerung von Ei-

sen im Körper, das dann zu Organschäden vor allem in der Leber – bis hin zu einer Leberzirrhose – führen kann. Die Behandlung ist sehr einfach: Die Patienten müssen regelmäßig Aderlässe vornehmen und sind dann geheilt. Man kann diese Patienten also sehr einfach vor einer Leberzirrhose schützen.

Die Kaufmännische Krankenkasse Hannover hat ihren Mitgliedern ein genetisches Screening angeboten. Man hatte die Vorstellung, mithilfe dieses Screenings, also durch einen Gentest, Hämochromatose-Patienten mit erhöhten Eisenwerten zu identifizieren und dann durch die beschriebene Therapie das Auftreten einer Leberzirrhose zu verhindern. Ein großes Problem des Tests ist jedoch die Deutung der Ergebnisse. Alle Personen, die zwei veränderte Erbanlagen trugen, wurden zunächst als „krank“ eingeordnet. Wir wissen jedoch, dass nur ein relativ kleiner Anteil der Anlageträger im Laufe des Lebens ernsthafte Komplikationen entwickelt. Das Ergebnis eines genetischen Tests ist also nicht identisch mit der Diagnose der Erkrankung. Bei der Hämochromatose erkranken vielleicht 10 Prozent der Anlageträger schwer. Das führt erfahrungsgemäß bei dem Rest zu erheblicher Beunruhigung. Hier besteht ein wichtiges Vermittlungsproblem.

Es dürfte außer Frage stehen, dass dieser Test Kosten erspart: Die Behandlung von Patienten mit schweren Komplikationen wie einer Leberzirrhose ist sicher teurer als ein entsprechender Gentest, der in großer Zahl sehr billig angeboten werden kann. Sein medizinischer Nutzen dürfte damit außer Frage stehen.

Ein zentraler Aspekt eines derartigen Testangebotes ist jedoch eine sachgerechte Aufklärung und das Angebot einer umfassenden genetischen Beratung. Die Bundesärztekammer weist in ihren *Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen* aus dem Jahre 1998 darauf hin, dass die genetische Diagnostik von

Krebserkrankungen völlig neue ethische Probleme aufwirft, die bedacht werden müssen.

Im Rahmen eines umfassenden Aufklärungs- und Betreuungsangebotes kann der Einsatz genetischer Diagnostik also sinnvoll sein, nämlich zur Identifizierung von Risikopersonen mit hohem individuellem Krankheitsrisiko bei monogenen Erkrankungen, bei denen eine Erbanlage erheblich zur Krankheitsentstehung beiträgt – und natürlich vor allem dann, wenn eine wirksame Therapie verfügbar ist. Es existieren jedoch auch innerhalb dieses klar definierten Kreises von Untersuchungen problematische Testangebote. Unverantwortlich ist es zum Beispiel, wenn ein Brustkrebsgentest angeboten wird, der auf der Grundlage eines per Post zugesandten Blutstropfens auf Löschpapier aus der Fingerbeere erfolgt. Denn erstens wird keinerlei Beratungskontext sichergestellt. Und zweitens bedeutet ein negatives Testergebnis nicht viel, denn man weiß nicht, worum es in der betreffenden Familie geht: Vielleicht ist die Mutation in der Familie nicht detektierbar – dann wäre der Test ohne Aussagekraft. Es handelt sich also um ein Beispiel für ein katastrophales, absolut unseriöses Testangebot. Derartige Tests erzeugen unnötige Kosten (auch wenn diese nicht durch die gesetzlichen Krankenkassen getragen werden).

### *3. Diagnostik erblicher Krankheitsdispositionen*

Fast alle monogenen Erkrankungen sind selten, sie betreffen lediglich einen sehr kleinen Teil einer Bevölkerung. Die Mehrzahl (ca. zwei Drittel) aller Krankheiten sind multifaktoriell bedingt. Bei ihnen wirken sowohl Gene wie exogene Einflussfaktoren zusammen. Die Problematik der Anwendung von Gentests bei dieser Krankheitsgruppe soll stellvertretend an der Alzheimer'schen Krankheit erläutert werden.

Die Alzheimer'sche Erkrankung ist ein Beispiel für eine Volkskrankheit mit einer sehr komplexen genetischen Basis. Das Risiko, die Alzheimer'sche Krankheit bis zum Alter von 90 Jahren zu entwickeln, beträgt in der Normalbevölkerung etwa 10 Prozent. Wenn ein Elternteil jedoch die Alzheimer'sche Krankheit ebenfalls entwickelt hat, steigt das Erkrankungsrisiko deutlich, es vervierfacht sich etwa und beträgt dann bis zum 90. Lebensjahr ca. 40 Prozent.

Wir kennen heute weder alle Umweltfaktoren, die bei der Entstehung der Alzheimer'schen Krankheit Bedeutung haben, noch die vielen disponierenden Gene, die im Übrigen bei verschiedenen Menschen gänzlich unterschiedlich sein können. Wir wissen aus Zwillingsstudien aber sehr genau, was wir durchschnittlich erwarten können. Wenn ein zweieiiges Zwillingsgeschwister die Alzheimer'sche Krankheit entwickelt hat, beträgt das Risiko für das andere zweieiige Zwillingsgeschwister knapp 30 Prozent. Das Zwillingsgeschwister eines an der Alzheimer-Erkrankung erkrankten eineiigen Zwilling tragt ein Risiko von ca. 60 Prozent. Und auch wenn wir eines Tages alle Gene identifizieren könnten (wovon wir weit entfernt sind), könnte die prädiktive Kraft der genetischen Testung nicht wesentlich stärker sein; denn eineiige Zwillinge besitzen ja bekanntlich alle Erbanlagen gemeinsam. Bei den multifaktoriellen Erkrankungen muss der Beitrag eines einzelnen Gens daher durchschnittlich sehr niedrig sein. Bei der Alzheimer'schen Krankheit sind mittlerweile weit mehr als 100 Gene bekannt, die das Krankheitsrisiko beeinflussen könnten. Dieses Beispiel zeigt, dass der Wert eines prädiktiven Tests für die multifaktoriell bedingten Volkskrankheiten von vornherein dramatisch eingeschränkt ist. Da wir nicht wissen, welchen Beitrag die einzelnen Gene, die beteiligt sein könnten, bei einer Person individuell haben, wird die Lage absolut unübersichtlich und hoch komplex. Die heutige Forschung ist intensiv da-

rum bemüht, die genetische Basis komplexer Erkrankungen zu entschlüsseln.

Die Alzheimer'sche Krankheit ist jedoch auch ein Beispiel dafür, dass einzelne Risikogene das Erkrankungsrisiko sehr deutlich erhöhen können. Ein einzelnes Gen leistet bei dessen Träger offensichtlich einen hohen Beitrag. Ein solches Beispiel ist das sog. Apolipoprotein-E-Gen (ApoE). Wenn ich zwei Kopien einer Variante (ApoE 4) trage, dann werde ich bis zum 90. Lebensjahr auch erkranken.

Ein Test, mit dem dieses Gen festgestellt werden kann, wird bereits heute angeboten und durchgeführt. Was nutzt den untersuchten Personen aber ein mögliches Testergebnis? Solange es keinerlei Prophylaxe bzw. Therapie gibt, eigentlich nichts. Dieses Wissen kann ja eigentlich nur beunruhigen. Mögliche Probleme mit Versicherungen und Arbeitgebern sollen hier nicht weiter diskutiert werden. Wenn es jedoch in der Zukunft eine Substanz gäbe, die Einfluss auf den Krankheitsverlauf hätte, dann könnte auch der prädiktive Test eine gänzlich andere Bedeutung erlangen und sich die Beurteilung gänzlich ändern.

Für alle wichtigen Volkskrankheiten existieren umfangreiche Forschungsaktivitäten, die das Ziel verfolgen, die genetische Basis zu entschlüsseln. Dies gilt im Besonderen für die koronare Herzkrankheit und den Herzinfarkt. Wenn ein zweieiiges Zwillingsgeschwister im Alter von 36–55 Jahren einen Herzinfarkt erlitten hat, trägt das andere Zwillingsgeschwister ein gegenüber der Normalbevölkerung 5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Das Risiko sinkt mit zunehmendem Erkrankungsalter des betroffenen Zwillings. Bei Erkrankung eines eineiigen Zwillingsgeschwisters steigt das Risiko für den anderen eineiigen Zwilling deutlich, genauer gesagt ist es mehr als 10-mal so hoch – ein eindeutiger Beleg für die große Bedeutung genetischer Faktoren. Wahrscheinlich haben einige hundert Gene Einfluss auf das Herzinfarkttrisiko. Si-



mulationen zeigen, dass erst bei einer Analyse von ca. 200 Genen belastbare Risikoangaben zur genetischen Disposition für den Herzinfarkt möglich sind. Einzelne Faktoren lassen eine Aussage im Allgemeinen nicht zu. Die gleichzeitige Analyse vieler Gene könnte in der Zukunft mithilfe der Chiptechnologie aber durchaus möglich werden. Dann könnten wir so weit sein, dass wir die genetische Belastung auch für die häufigen Volkskrankheiten sehr gut erfassen können.

Ein neueres Heft der Fachzeitschrift *Medizinische Genetik* behandelt diese Frage im Hinblick auf häufige Volkskrankheiten. Die Quintessenz für die Gruppe wichtiger Volkskrankheiten wie Morbus Alzheimer, Diabetes, Osteoporose, Herzinfarkt, Allergien und Thromboseneigung ist, dass es derzeit keine sinnvolle Anwendung für ein genetisches Screening in der Normalbevölkerung gibt. Wir können Personen, die das eine oder andere Risiko tragen, außer der bloßen Identifizierung einzelner Risikogene derzeit eigentlich nicht viel anbieten. Das würde sich ändern, wenn wir mehr beteiligte Gene identifizieren könnten und wenn wir über Präventionsstrategien verfügen würden. Eine prädiktive Testung könnte dann sinnvoll sein – derzeit ist sie es nicht.

Obwohl derartige Tests heute keine sinnvolle medizinische Option für die untersuchten Personen eröffnen, werden sie heute dennoch in großem Stil angeboten. Sie sind außerdem teilweise teuer und stellen dadurch einen spürbaren Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar, auch wenn ein Teil der Leistungen privat abgerechnet und nicht über die gesetzliche Krankenversicherung abgewickelt wird. Vieles, was heute in diesem Zusammenhang angeboten wird, ist einfach Unsinn. Mit den Untersuchungen werden Versprechungen verbunden, die die Tests nicht halten können. „Femsensor“ ist beispielsweise ein Testangebot aus Österreich, das eine große Anzahl von Parame-

tern untersucht, die „für den Frauenarzt von höchstem Interesse“ sein sollen. Es sind sog. Polymorphismen, also Genvarianten, eingeschlossen, die Aussagen über das individuelle Brustkrebsrisiko erlauben sollen. In einem Beitrag des *Deutschen Ärzteblattes* aus dem Jahre 2002 wurde dieses Angebot wie folgt charakterisiert: „Die klinische Bedeutung der meisten im Test analysierten Polymorphismen ist umstritten, fraglich und irrelevant, da sie keinen Krankheitswert haben. Die behaupteten Zusammenhänge, insbesondere die Aussagen zum Brustkrebsrisiko aufgrund erhöhter Gewebekonzentrationen von Steroidhormonen, sind nicht belegt und dazu geeignet, Krebsangst zu erzeugen“ (R. Leinmüller).

Die Kommission für Ethische Fragen und Öffentlichkeitsarbeit der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. hat in ihrer *Stellungnahme zur postnatalen prädiktiven genetischen Diagnostik* ebenso wie die Bundesärztekammer in ihren *Richtlinien zur prädiktiven Diagnostik* sehr klar definiert, wie die Anwendung prädiktiver Tests ausgestaltet sein soll.

Wie steht es mit der Akzeptanz genetischer Tests in der Bevölkerung?

Es gab eine Phase, in der Gentests skeptisch beurteilt wurden. Inzwischen ist die Bevölkerung Gentests gegenüber erstaunlich positiv eingestellt. Wir haben in der Aachener kardiologischen Klinik 104 Patienten, die eine koronare Herzerkrankung hatten, folgende Frage gestellt: „Sollte es in Zukunft möglich sein, die genetische Disposition für die Koronarsklerose durch einfache genetische Tests in jungen Jahren zu erkennen, und somit ggf. die Möglichkeit bestehen, durch Lebensführung und Medikamente die Entstehung der Erkrankung teilweise oder ganz zu verhindern, würden Sie es befürworten, dass diese genetischen Tests angeboten werden?“ Insgesamt haben 98 Prozent der Befragten diese Frage bejaht.

Die Kenntnis genetischer Risiken verbessert die Gesundheit nicht automatisch.

In einem anderen Kollektiv von 1185 Patienten mit koronarer Herzerkrankung wiesen lediglich zwei Prozent keinen der allgemein gut bekannten Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht, erhöhten Blutdruck oder erhöhte Cholesterinwerte auf. 92 Prozent waren Raucher und/oder hatten Übergewicht. Mit anderen Worten: Das Wissen um Risikofaktoren ist die eine, gesundheitsbewusstes Verhalten eine andere Seite, und beide Seiten entsprechen sich längst nicht immer. Dieses Problem ist in der Gesundheits-erziehung und in der Gesundheitspolitik längst bekannt. Vorsorgeuntersuchungen werden dennoch viel zu wenig wahrgenommen. Was nützt die Mitteilung eines vielleicht verdoppelten Risikos für eine koronare Herzkrankheit Menschen, die durch Rauchen oder Übergewicht ein vielleicht vielfach erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen?

Bei aller Akzeptanz von prädiktiven Gentests wird es auf die praktische Umsetzung durch den Einzelnen ankommen. Wir müssen die Problematik in einen umfassenderen Kontext stellen, in dem dann auch genetische Daten ihren Stellenwert haben. Neben der Molekulargenetik brauchen wir gute epidemiologische Daten, ein umfassendes individuelles Angebot qualifizierter genetischer Beratung, eine ethische Debatte sowie Beiträge der Verhaltens- und Versorgungsmedizin, wie es als „Integrative interdisziplinäre Präventivmedizin“ in der Kölner Universitätsklinik vorgestellt wurde. Die Patienten müssen in ein sehr komplexes Konzept eingebunden werden. Alle Krankenkassen sind aufgefordert, daran mitzuwirken. Erst dann kann auch die Identifizierung von Risikogenen für Volkskrankheiten ein sinnvoller präventivmedizinischer Baustein sein. Wir brauchen einerseits evidenzbasierte Daten, aber andererseits muss auch für die Vermittlung des erforderlichen Wissens gesorgt sein. Nur dann werden solche Tests

wirklich in größerem Maße einen positiven Einfluss auf die Gesundheit derjenigen haben, die daran teilnehmen, stellen sie doch ein sinnvolles Angebot dar.

### *Fazit*

Genetische Tests stellen einen Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar. Im Falle der genetischen Diagnostik bei bestehender Symptomatik können sie jedoch vor allem dadurch Kosten sparen, dass sie die konventionelle Diagnostik ersetzen. Im Rahmen der prädiktiven Diagnostik monogen erblicher Krankheiten mit hohem Erkrankungsrisiko können Ergebnisse prädiktiver genetischer Tests wichtige Handlungsoptionen eröffnen, die für die getesteten Personen größte Bedeutung haben können. Voraussetzung dafür ist allerdings die Anwendung in einem umfassenden Beratungskontext. Inwieweit diese Testung als Kostenfaktor anzusehen ist, ist sehr schwer abzuschätzen, da Lebensverlängerung selbst langfristig keine Kosten erspart. Dies ist jedoch das Problem aller präventivmedizinischen Maßnahmen. Kosten-Nutzen-Überlegungen sind in diesem Zusammenhang jedoch kein zentraler Aspekt.

Die verbreitete Testung von Krankheitsdispositionen multifaktoriell bedingter „Volkskrankheiten“ ist heute jedoch meist nicht sinnvoll und stellt einen relevanten Kostenfaktor dar. Derartige Testungen könnten dann sinnvoll sein, wenn gesicherte Interventionsstrategien für die untersuchten Personen in Abhängigkeit vom Testergebnis zur Verfügung stünden. Es zeigt sich jedoch, dass allein das Wissen um erhöhte Erkrankungsrisiken nicht automatisch zu einer Verbesserung der Gesundheit führt. Hier müssen die Tests vielmehr in ein umfassendes präventivmedizinisches Konzept integriert werden. Dabei spielen umfassende Beratungsstrategien eine herausragende Rolle.