

Früherkennung: Ist Information ein Wert an sich?

Evaluation genetischer Screenings*

Regine Kollek¹

¹Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt, Universität Hamburg.

„Vorsorge ist besser als heilen“ – so lautet ein bekanntes Motto, das allerdings nichts von seiner Aktualität verloren hat. Es transportiert die Botschaft, dass es besser ist, Krankheiten vorzubeugen, als sie nach Ausbruch zu therapieren. Neben die Vorsorge, die auf die Vermeidung oder die Abwehr krankheitsregender Ursachen zielt, ist die Früherkennung getreten. Oft basiert sie auf modernsten diagnostischen Verfahren, mit deren Hilfe Erkrankungen in so frühem Stadium erkannt werden können, dass ihre Heilungschance bei Verfügbarkeit geeigneter therapeutischer Interventionen groß ist.

Zu diesen modernen diagnostischen Verfahren zählen heute auch genetische Tests und Untersuchungen. Die Fortschritte der Genomforschung und technische Innovationen im Bereich der DNA-Analyse ermöglichen es zunehmend, Veränderungen im menschlichen Erbmateriale zu erfassen, die mit vererbten Erkrankungen oder Erkrankungsrisiken einhergehen. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, individuelle Risikofaktoren zu identifizieren, *bevor* eine Krankheit sich entwickelt. Das Wissen um ein genetisch mitbedingtes Krankheitsrisiko könnte – das ist zumindest die Vermutung – stärker zu einem präventiven Lebensstil motivieren als der allgemeine Appell an eine gesunde Lebensführung. Darüber hinaus ist es möglich, Überträger von erblichen Krankheitsveranlagungen über ihren genetischen Status zu informieren, da-

mit sie diesen bei Fortpflanzungsentscheidungen berücksichtigen können.

Vor diesem Hintergrund, aber auch vor dem des Kostendrucks im Gesundheitswesen argumentieren verschiedene Akteure dafür, genetische Reihenuntersuchungen als Vorsorgemaßnahme zu etablieren. Dabei wird zum einen der präventive Nutzen solcher Untersuchungen betont. Zum anderen wird unterstrichen, dass die aus solchen Tests gewonnene Information einen Wert an sich darstellt und die Individuen ein Recht darauf hätten, ihre genetische Konstitution zu kennen. Trotz existierender und effizienter werdender technischer Möglichkeiten haben sich genetische Screeningprogramme in Deutschland bislang allerdings nicht breit etablieren können. Dennoch gibt es erste Ansätze, genetische Reihenuntersuchungen im Rahmen von Studien oder Modellversuchen anzubieten. Beispiele dafür sind Screeningtests auf genetische Veränderungen, die zum Auftreten von zystischer Fibrose (Mukoviszidose), Hämochromatose oder Brustkrebs führen können. Gehindert wird die breitere Etablierung genetischer Testverfahren zu Vorsorgezwecken durch die schwierige Evaluierung solcher Verfahren. Zwar haben sowohl die Weltgesundheitsorganisation [9] als auch internationale Fachgesellschaften Kriterien dafür entwickelt. Das Problem liegt jedoch darin, dass bei der Interpretation dieser Kriterien erhebliche Spielräume bestehen. Beispielsweise bindet die European Society of Human Genetics [2, 3] die Akzeptabilität genetischer Screenings an drei zentrale Kriterien. Danach soll

1. ein Screeningprogramm nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine allgemeine Übereinkunft über die daraus zu erwartenden Vorteile existiert, und zwar sowohl aus professioneller wie aus Patientenperspektive;
2. des Weiteren sollen genetische Reihenuntersuchungen nur dann in Fra-

ge kommen, wenn ihre Vorteile die Nachteile deutlich überwiegen, und 3. bevor ein Bevölkerungsscreening initiiert wird, sollten mögliche alternative Verfahrensweisen (sowie ihre Vor- und Nachteile) hinreichend gut untersucht sein.

Es geht also um Vor- und Nachteile genetischer Vorsorgeuntersuchungen sowie um das Verhältnis zwischen diesen beiden Ergebnisdimensionen. Daraus ergibt sich jedoch die Frage, was als Nutzen oder Schaden solcher Untersuchungen qualifiziert werden kann und wie sich Nutzen und Risiken objektiv erfassen, quantifizieren und bewerten lassen.

Erfassung und klinische Relevanz genetischer Veränderungen

Der Nachweis des medizinischen Nutzens genetischer Screeningtests liegt zunächst im Bereich der naturwissenschaftlich-medizinischen Forschung. Darüber, was als naturwissenschaftlich-medizinisch gesichertes Wissen betrachtet werden kann, herrscht allerdings in vielen Fällen Uneinigkeit. Zwar kennt man heute genetische Veränderungen, die mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Krankheit führen. In anderen Fällen ist der Aussagewert eines Gentests jedoch nicht so eindeutig. Das ist besonders dann der Fall, wenn die Entwicklung der Krankheit nicht nur von einem Gen bzw. einer seiner Veränderungen beeinflusst wird, sondern weitere genetische oder Umweltfaktoren dabei eine Rolle spielen. In einem solchen Fall ist die Penetranz, also die Durchschlagskraft der Mutation reduziert. Die davon betroffenen Menschen (oder ihre Nachkommen) können, müssen aber nicht unbedingt erkranken. Ein positiver Gentest besagt in einem solchen Fall lediglich, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit (mehr

Med Klin 2003;98:233–6
DOI 10.1007/s00063-003-1249-x

* Die hier vorgestellten Überlegungen fassen Ergebnisse zusammen, die im Rahmen des vom BMBF geförderten Projektes „Ethik von Screening-Rationalitäten“ (Feuerstein/Kollek: Förderkennzeichen 01KU9907/7) erarbeitet worden sind.

Eingang des Manuskripts: 24. 2. 2003.
Annahme des Manuskripts: 3. 3. 2003.

PERSPEKTIVEN

Screening – Früherkennung – Vorsorge

oder weniger) erhöht ist. Dies mag zwar ein sinnvoller und wichtiger Hinweis für erhöhte Aufmerksamkeit oder intensiviertere Früherkennung sein. Ein Teil der positiv Getesteten wird jedoch trotz positiven Testergebnisses nicht erkranken.

Des Weiteren stellen sich auch Fragen nach der klinischen Validität eines genetischen Screeningtests. Dazu gehört, wie viele der möglichen Fälle einer Krankheit der Test erfasst. Im Fall des Brustkrebses sind weniger als 10% aller Fälle in relevantem Umfang durch genetische Faktoren beeinflusst. Etwa 90% aller Krankheitsfälle treten spontan, also bei Personen auf, die keine familiäre Vorgeschichte besitzen. Negativ getestete Personen können sich demzufolge nicht sicher sein, dass sie die Krankheit im Rahmen des durchschnittlichen Bevölkerungsrisikos nicht doch entwickeln.

Diese im Einzelfall hohe Komplexität genetisch bedingter Erkrankungen oder Erkrankungsrisiken führt auch bei Fachleuten häufig zu Kontroversen über die klinische Relevanz entsprechender genetischer Tests. Darüber hinaus stellt sie enorme Anforderungen an die Informationsvermittlung und die genetische Beratung, die zumindest bei jedem prädiktiven Test, der Aussagen über zukünftige Erkrankungswahrscheinlichkeiten macht, ein ethisches Erfordernis ist. Untersuchungen genetischer Beratungen verweisen darauf, dass nicht nur die Vermittlung solcher komplexer Risikoinformation erhebliche Schwierigkeiten bereitet, sondern auch die Interpretation entsprechender Testergebnisse und die Einschätzung der Handlungsmöglichkeiten.

Die Probleme der Evaluierung des Nutzens eines genetischen Screeningtests für die Getesteten fangen also bereits bei der Erfassung, Auswertung und Interpretation der sog. harten Daten an. Nahezu alle medizinischen Evaluationen der Nutzendimensionen lassen breiten Raum für die begründete Anfechtung der jeweiligen Testergebnisse.

Nutzen genetischer Screenings für die Getesteten

Weit kontroverser als Aussagen über die klinische Relevanz eines Tests ist häufig

die Beurteilung seines Nutzens für die Getesteten. Was kann überhaupt als Nutzen betrachtet werden? In manchen Fällen stehen u.U. effektive Präventionsmöglichkeiten für die positiv Getesteten zur Verfügung. Beispielsweise geht man davon aus, dass den Menschen, die eine homozygote Veranlagung für die Eisenspeicherkrankheit Hämochromatose geerbt haben, durch einen regelmäßigen Aderlass geholfen werden kann. Dadurch wird das die Leber schädigende Eisen aus dem Organismus entfernt, und Spätschädigungen werden vermieden. Obwohl der positive Effekt einer solchen präventiven Intervention in diesem Fall nahe liegt, ist er durch prospektive Studien im Zusammenhang mit Screenings bislang nicht belegt.

Nicht weniger einfach ist die Antwort dann, wenn das Screening darauf abzielt, heterozygote Überträger von Erbkrankheitsfaktoren zu erfassen, die nicht behandelbar sind. Wenn beide Elternteile heterozygot für das betreffende Gen sind, besitzen die Kinder ein Erkrankungsrisiko von 25%. Für die Erkennung solcher relativ häufig vorkommenden rezessiven Krankheitsgene sind in verschiedenen Ländern für bestimmte Gruppen Screeningprogramme etabliert worden. Zu den Beispielen gehört die β -Thalassämie auf Zypern, die zystische Fibrose in England oder die Tay-Sachs-Krankheit in Kanada. Da die heterozygoten Überträger selbst nicht erkranken, besteht der mögliche Nutzen des Wissens um die Anlageträgerschaft darin, dass es bei Fortpflanzungsentscheidungen berücksichtigt werden kann. Paare, die nicht riskieren wollen, ein von der Krankheit betroffenes Kind zur Welt zu bringen, können auf eigene Kinder verzichten oder eine vorgeburtliche Diagnostik und einen selektiven Schwangerschaftsabbruch vornehmen lassen, wenn der Fetus homozygoter Träger der betreffenden Mutation im Gen ist. In diesem Fall läge der mögliche, aber ethisch kontroverse Nutzen nicht in der Eröffnung prophylaktischer oder therapeutischer Optionen, sondern in der Vermeidung der Geburt eines von der Krankheit betroffenen Kindes.

In anderen Fällen stehen u.U. nur solche präventiven Optionen zur Verfü-

gung, die selbst mit großen Belastungen oder Risiken verbunden sind. Beispielsweise ist hier das bislang nur im Rahmen von Studien erfolgende BRCA-Screening zu nennen. Dabei werden bei Frauen (und Männern), in deren Familien Brust- und Ovarialkrebskrankungen häufiger aufgetreten sind, Veränderungen im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen erfasst. Neben einer engmaschigen Früherkennung steht für positiv getestete Personen als prophylaktische Maßnahme die vollständige Entfernung des Brustdrüsengewebes und ggf. auch des Ovars zur Verfügung, wobei allerdings auch danach ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumoren im Restgewebe oder in anderen Organen nicht ausgeschlossen werden kann. In einem solchen Fall kann die prophylaktische Intervention sich als ähnlich belastend erweisen wie das Leben mit dem genetisch verstärkten Krankheitsrisiko. Der einzige Nutzen eines solchen Tests oder Screenings könnte dann in der Entlastungswirkung eines negativen Testergebnisses liegen (vgl. [7], S. 26). Je nach Test und zur Verfügung stehenden Handlungsoptionen stellt sich also der Nutzen der dabei gewonnenen Information für den oder die Getesteten sehr unterschiedlich dar.

Mögliche Risiken genetischer Vorsorgeuntersuchungen

Dem teilweise ambivalenten oder ungeklärten Nutzen genetischer Tests steht eine Reihe von identifizierbaren Risiken gegenüber. Sie erstrecken sich auf die medizinische, psychische und soziale Dimension [4].

Zu den *medizinischen Risiken* gehören u.a. die negativen Effekte prophylaktischer Interventionen. Beispielsweise wurde vor einigen Jahren diskutiert, Risikopersonen mit positiven BRCA1/2-Tests prophylaktisch mit Tamoxifen zu behandeln, um den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder zu verzögern. Das Medikament verursacht jedoch neben der Tatsache, dass sein Nutzen für die betreffende Risikogruppe umstritten ist, andere Probleme wie Gebärmutterkrebs oder teilweise lebensgefährliche Thrombosen. Die ethische Brisanz prophylaktischer medikamentöser Interventionen liegt dann

nicht nur in deren ungesichertem Nutzen, sondern vor allem auch darin, dass aufgrund der unvollständigen Penetranz der Genmutation ein beträchtlicher Teil der positiv Getesteten mit einer riskanten Behandlung belastet werden würde, obwohl sie die Krankheit nicht oder erst in einem fortgeschrittenen Lebensalter entwickeln würden. Für sie steht den Nachteilen, die mit den diagnostischen, präventiven und prophylaktisch-interventionellen Maßnahmen verbunden sind, keinerlei Nutzen gegenüber. Das kann sich dann anders darstellen, wenn wirksame Vorbeugungsmaßnahmen zur Verfügung stehen. Dies wäre jedoch in jedem Einzelfall genau zu untersuchen und zu belegen.

Die *psychischen Risiken* genetischer Tests bzw. Screenings liegen vor allem im Bereich der Auslösung bzw. Verstärkung von Ängsten. Zielt das Screening auf heterozygote Krankheitsanlagen oder vermeidbare Erkrankungen, mag dies keine große Rolle spielen. Wenn das Ergebnis jedoch wie beim BRCA-Test ein mehr oder weniger gesichertes statistisches Risiko benennt, kann es wie eine Hypothek auf dem Leben des (noch) Gesunden lasten. Humangenetiker sprechen in diesem Zusammenhang auch von einem iatrogen induzierten Verlust von Hoffnung und Lebensqualität (vgl. [5], S. 283). In welcher Weise dies im Einzelfall zutreffen kann, ist erst ansatzweise erforscht.

Soziale Risiken von (prädiktiven) genetischen Untersuchungen können in folgenden Bereichen auftreten:

- Durch das Bewusstsein der gesundheitlichen „Riskiertheit“, aber auch als Folge der Unterwerfung unter ein Regime engmaschiger Früherkennungsprogramme, verhaltenspräventiver Maßnahmen und prophylaktischer Interventionen können *Restriktionen im Lebensstil und in der Lebensplanung* auftreten.
- Mit Fortschritten der präventiven Diagnostik wachsen möglicherweise die Erwartungen an das Individuum, präventive Maßnahmen zu ergreifen, was ebenfalls Einschränkungen in der Freiheit der eigenen Lebensgestaltung nach sich ziehen könnte.
- In diesen Kontext gehören auch negative Einflüsse auf die Gestaltung von Sozialbeziehungen, zum einen durch Selbstbescheidung im reproduktiven

Bereich (Verzicht auf Kinder), zum anderen im Hinblick auf die Entwicklung von Spannungsverhältnissen zwischen Familienmitgliedern. Letztere könnten durch eine Verletzung des *Rechts auf Nicht-Wissen* entstehen.

- Ein weiteres soziales Risiko besteht in der möglichen *Stigmatisierung von Familien*, von denen bekannt wird, dass sie eine erbliche Krankheitsdisposition tragen.
- Hinzu kommen mögliche *Risiken der Diskriminierung* durch private Kranken- oder Lebensversicherungen und Arbeitgeber.
- Des Weiteren zeichnet sich das Entstehen einer „*seitenverkehrten Verantwortungsethik*“ ab: Haben bislang Solidarität mit und Nichtdiskriminierung von Kranken/Patienten einen hohen Stellenwert gehabt, könnte es in Zukunft um eine Verschiebung von Verantwortungslasten auf genetisch Belastete in Verwandtschafts-, Arbeits- oder Versicherungsverhältnissen gehen. Eine solche Verantwortung kann sozialen Druck sowohl hinsichtlich der Vornahme von Genanalysen als auch hinsichtlich der Offenbarung gewonnener genetischer Daten entfalten (vgl. [1], S. 448).

Manche dieser sozialen Folgen lassen sich nur schwer oder gar nicht erfassen. Dadurch wird ihre Ausblendung aus der Risikoerfassung und Bilanzierung begünstigt (vgl. [6], S. 224). Besonders betroffen davon ist die ungleiche Verteilung von Nutzen und Risiken auf unterschiedliche gesellschaftliche Akteure oder Betroffene.

Bilanzierung von Nutzen und Risiken

Die Schwierigkeiten bei der Definition und Erfassung von Nutzen und Risiken zeigen sich auch bei deren Bilanzierung. Welche Nutzen- und Risikodimensionen werden dabei berücksichtigt und in welcher Weise in die abwägende Bewertung einbezogen? Wie wird ein (möglicher) medizinischer oder ökonomischer Nutzen gegen (mögliche) soziale oder psychische Risiken aufgewogen? Welcher Zeithorizont kommt bei der Erfassung der Effekte zum Tragen? Aus welcher Perspektive (Patienten/Gesundheitswesen/Anbieter) erfolgt die Bewertung, und wessen Gesichts-

punkte erhalten im Zweifelsfall den Vorrang?

All diese Punkte beeinflussen das Ergebnis der Evaluation genetischer Screenings. Bislang existieren jedoch kaum gemeinsame Vorstellungen darüber, wie mit solchen Bewertungsproblemen umgegangen werden soll und wie sie gelöst werden können. Bei der Bewertung der individuellen und gesundheitspolitischen Relevanz genetischer Screeningprogramme ist es jedoch unumgänglich, sich mit diesen Problemen auseinander zu setzen.

Das weist aber auch darauf hin, dass genetische Informationen keinen „Wert an sich“ besitzen, der objektivierbar an sie gebunden ist. Vielmehr lassen sich Nutzen und Risiken solcher Informationen nur in Bezug auf einen bestimmten medizinischen und gesellschaftlichen Kontext bewerten. Diese Kontexte können sich jedoch verändern, und damit auch die jeweilige Nutzen-Risiko-Bilanz. Dort, wo es heute noch keine Behandlungsmöglichkeiten gibt, können später Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, die zu einer Verlängerung des Lebens oder zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Es kann sich aber auch die gesellschaftliche Bewertung genetisch bedingter oder mitbedingter Erkrankungen verändern, wodurch die entsprechenden Informationen zu einem größeren oder geringeren sozialen Risiko für die Getesteten werden können.

Dies alles spricht nicht generell gegen genetische Tests oder auch genetische Screenings. Sie können dort außerordentlich sinnvoll sein, wo sie Risiken für Krankheiten, Anfälligkeiten und Dispositionen identifizieren helfen, deren Entfaltung durch erfolgreiche Prävention und Therapie verlässlich zu verhindern oder zu bekämpfen ist. Besonders bei Krankheiten, für die es jedoch weder eine wirksame Prävention noch eine erfolgreiche Therapie gibt, stiftet ein prädiktiver Test jedoch nicht automatisch Nutzen, sondern kann auch erheblichen Schaden anrichten.

Gleichzeitigkeit von Informationsüberflutung und Wissenslücken

Angesichts der heute zu beobachtenden Dynamik im Bereich der Entwicklung

PERSPEKTIVEN

Screening – Früherkennung – Vorsorge

von Gentests wäre es illusorisch – und auch nicht wünschenswert –, ihnen den Eingang in die ärztliche Praxis zu verwehren. Dennoch gilt: Die Verfügbarkeit prädiktiver Tests begründet nicht die Akzeptabilität und Akzeptanz jeder Testvariante, jeder Indikation oder jedes Anwendungskonzepts. Sie alle müssen jeweils einzeln und spezifisch auf ihre Tragfähigkeit und ihre Grenzen hin untersucht und bei Vorliegen neuer Befunde weiterentwickelt werden. Was zurzeit allerdings feststellbar ist, ist einerseits eine Überflutung mit Informationen zu genetischen Risikofaktoren, die andererseits mit eklatanten und im gleichen Ausmaß wachsenden Wissensdefiziten über die möglichen Folgen der breiten Einführung und Anwendung solcher Tests einhergeht.

Die Einführung genetischer Untersuchungen ist mit der Hoffnung verbunden, dass das Wissen über mögliche Krankheitsveranlagungen zu mehr Verantwortungsübernahme für die eigene Gesundheit führt. Bislang ist jedoch nicht entschieden, ob sich diese Hoffnung in dem erwarteten Umfang realisieren lässt. Genetischen Tests oder Screenings liegt die Vorstellung zugrunde, dass Menschen sich im Umgang mit ihrem Körper und ihrer Gesundheit überwiegend rational verhalten, was bedeutet, dass sie in Kenntnis eines nachteiligen Testergebnisses bereit sind, ihr tägliches Leben danach auszurichten. Das ist zumindest die Idealvorstellung, in der das Wissen um genetische Krankheitsveranlagungen mit seinem Nutzen deckungsgleich wäre. Dies wird jedoch durch empirische Befunde nicht unbedingt bestätigt. Erste Untersuchungen zeigen, dass die Mitteilung von genetischen Risikofaktoren nicht immer einen motivierenden Effekt hat. Vielmehr kann auch das Gegenteil der Fall sein, weil gerade genetisch bedingte Risikofaktoren als determinierend und besonders wenig durch externe Faktoren beeinflussbar gelten [8]. Dies trifft zwar häufig nicht zu, wird aber oft so wahrgenommen. Der Hinweis auf die genetische Verankerung eines Erkrankungsrisikos könnte also auch kontraproduktive Effekte haben.

Das Postulat, dass Informationen über den aktuellen oder zukünftig möglichen Zustand des eigenen Körpers per se wert-

voll sind, ist also aus verschiedenen Gründen nicht aufrechtzuerhalten. Vielmehr lassen sich Nutzen und Risiken eines genetischen Tests oder Screenings nicht ohne Bezug auf einen bestimmten medizinischen, gesundheits- und gesellschaftspolitischen Kontext ermitteln. Nur in diesem erhalten solche Informationen ihre Bedeutung, und ohne ihn sind sie nicht interpretierbar. Um Nutzen und Risiken eines genetischen Screenings ermitteln, evaluieren und bilanzieren zu können, sind demzufolge Informationen über diesen Anwendungskontext ebenso unabdingbar wie qualifiziertes Wissen über genetische Zusammenhänge.

Literatur

1. Damm R. Prädiktive Medizin und Patientenautonomie. Informationelle Persönlichkeitsrechte in der Gendiagnostik. *Medizinrecht* 1999;10:437–48.
2. ESHG European Society of Human Genetics. Population genetic screening programmes. Principles, techniques, practices, and policies. EUROGAPP PROJECT 1999–2000. Birmingham: Public and Professional Policy Committee (PPPC), 2000.
3. ESHG European Society of Human Genetics. Population genetic screening programmes. Recommendations of the European Society of Human Genetics. EUROGAPP PROJECT 1999–2000. Birmingham: Public and Professional Policy Committee (PPPC), 2000.
4. Feuerstein G, Kollek R. Risikofaktor Prädiktion. Unsicherheitsdimensionen diagnostischer Humanexperimente. In: Honnefelder L, Streffer C, Hrsg. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 5. Berlin–New York: de Gruyter, 2000:91–115.
5. Henn W. Predictive diagnosis and genetic screening: manipulation of fate? *Perspect Biol Med* 1998; 41:282–9.
6. Hoedemaekers R. Genetic screening and testing. A moral map. In: Chadwick R, Shickle D, ten Have H, Wiesing U, eds. *The ethics of genetic screening*. Kluwer Academic: Dordrecht–Boston–London, 1999:207–30.
7. Juengst ET. The ethics of prediction: genetic risk and the physician-patient relationship. *Genome Sci Technol* 1995;1:21–36.
8. Marteau TM, Lerman C. Genetic risk and behavioural change. *BMJ* 2001;322:1056–9.
9. World Health Organization (WHO). Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics, Geneva, December 15–16, 1997 (<http://www.who.int/ncd/hgn/hgnetic.htm>).

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Regine Kollek
Forschungsschwerpunkt Biotechnik,
Gesellschaft und Umwelt
Universität Hamburg
Falkenried 94
20251 Hamburg
Telefon (+49/40) 42803-6312, -6309
Fax -6315
E-Mail: Kollek@uni-hamburg.de