



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften



In Kürze

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina —
Nationale Akademie der Wissenschaften
acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften
Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
(für die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften)

November 2010

Kurzfassung der Stellungnahme

Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention

Die Früherkennung behandelbarer Krankheiten spielt in der modernen Medizin eine immer größere Rolle. An den meisten Krankheiten sind Erbanlagen beteiligt. Daher wird die Diagnostik auf DNA-Ebene zukünftig ein wichtiger Baustein einer individualisierten Medizin sein, zumal es in naher Zukunft möglich sein wird, das gesamte Genom des Menschen zuverlässig und kostengünstig zu sequenzieren. Die Methoden der Analyse haben sich in jüngster Zeit rasant fortentwickelt, und es besteht die Hoffnung, dass die genetischen Grundlagen von Krankheiten – seien es monogene oder multifaktorielle Krankheiten – allmählich besser verstanden werden und sich eventuell dadurch neue Möglichkeiten für Prävention und Behandlung ergeben. Daher sollte die Forschung auf dem Gebiet der genetischen Medizin in Deutschland verstärkt werden.

Genetische Untersuchungen sind mit Wertefragen verbunden; manche Menschen fürchten sich gar vor einer „Genetisierung“ der Gesellschaft. Dazu trägt bei, dass Wissenschaftler, Ärzte und Medien aus den Ergebnissen und Methoden der Genetik zuweilen verschiedene Schlüsse ziehen, zum Teil auch falsche Hoffnungen wecken oder Ängste schüren. Daher sollte die Bevölkerung über die Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Medizin einschließlich der prädiktiven genetischen Diagnostik fortlaufend sachlich informiert werden.

Die Stellungnahme dient der Information von Öffentlichkeit und Politik und leuchtet das weite Feld der prädiktiven genetischen Diagnostik von verschiedenen Seiten umfassend aus. Vor dem aktuellen Stand des Wissens werden Möglichkeiten und Grenzen ebenso betrachtet wie medizinische, ethische, ökonomische und rechtliche Dimensionen der prädiktiven genetischen Diagnostik.

Mitwirkende in der Akademiengruppe: Prof. Dr. Peter Propping (Humangenetik, Bonn, Vorsitz), Prof. Dr. Claus R. Bartram (Humangenetik, Heidelberg), Prof. Dr. Matthias Brandis (Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Freiburg), Prof. Dr. Thomas Cremer (Biozentrum, München), Prof. Dr. Detlev Ganten (Stiftung Charité, Berlin), Prof. Dr. Reiner Leidl (Betriebswirtschaft, München), Prof. Dr. Markus Löffler (Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Leipzig), Prof. Dr. André Reis (Humangenetik, Erlangen), Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers (Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin), Prof. Dr. Jörg Schmidtke (Humangenetik, Hannover), Prof. Dr. Ludger Schöls (Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen), Prof. Dr. Karl Sperling (Humangenetik, Charité Berlin), Prof. Dr. Jochen Taupitz (Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung, Mannheim und Heidelberg), Prof. Dr. Gerd Utermann (Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Innsbruck), Prof. Dr. Ulrich Walter (Klinische Biochemie, Würzburg), Prof. Dr. Karl Werdan (Innere Medizin, Halle/Saale), Prof. Dr. Urban Wiesing (Ethik und Geschichte der Medizin, Tübingen)

Wichtige Empfehlungen im Überblick

Empfehlung 1: Eine prädiktive genetische Diagnostik darf nur auf Antrag und im Interesse des einzelnen Menschen durchgeführt werden.

Empfehlung 2: Die Akademiengruppe lehnt eugenische Vorstellungen, die das Ziel haben, bestimmte Gene aus der Summe aller individuellen Genome einer Bevölkerung zu eliminieren oder gar den menschlichen Genpool systematisch „verbessern“ zu wollen, ausdrücklich ab.

Empfehlungen 3-5: Wird bei einer genetischen Diagnostik mehr Information – „Überschussinformation“ – generiert als für eine angestrebte Diagnostik benötigt, empfiehlt die Akademiengruppe, mit der betroffenen Person zu besprechen, wie damit verfahren werden soll, so dass eine „aufgeklärte Entscheidung“ herbeigeführt werden kann. Genetische Überschussinformation sollte in der Krankenakte und im Arztbrief nicht erscheinen.

Empfehlung 6: Die genetische Analyse einer im Ausland gewonnenen Probe durch ein inländisches Labor sollte zulässig sein, wenn der einsendende Arzt bestätigt, dass die betroffene Person gemäß den rechtlichen Vorgaben im Ursprungsland der Probe über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der genetischen Untersuchung aufgeklärt wurde und die betroffene Person daraufhin ihre Einwilligung erteilt hat.

Empfehlungen 7 und 8: Die Neugeborenenreihenuntersuchungen (Neugeborenencreening) sind ein erfolgreiches Vorbild für die Anwendung einer Krankheitsfrüherkennung durch prädiktive genetische Diagnostik. Reihenuntersuchungen auf andere genetische Krankheiten sollten sich am Neugeborenencreening orientieren. Im Gendiagnostikgesetz sollte das Neugeborenencreening jedoch gesondert und unter Berücksichtigung der besonderen Untersuchungssituation geregelt werden.

Empfehlungen 9 und 10: Eine Reihe genetisch bedingter und grundsätzlich behandelbarer Krankheiten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens auftreten, können prädiktiv diagnostiziert werden. Im Gesundheitssystem sollten organisatorische Maßnahmen getroffen werden, um Patienten mit derartigen Krankheiten und Risikopersonen angemessen zu versorgen. Hierzu zählt auch die Weiterbildung von Fachärzten und die Einrichtung interdisziplinärer und überregionaler Kompetenzzentren.

Empfehlung 11: Die Akademiengruppe regt Forschungsprojekte an, um die Voraussetzungen und Kriterien zu ermitteln, die in Deutschland für das Angebot von genetischen Reihenuntersuchungen erfüllt sein müssen.

Empfehlung 12: Die systematische Untersuchung gesunder Personen auf Anlageträgerschaft (Heterozygotenscreening) – ohne dass der Familienbefund auffällig ist – ist für unsere Gesellschaft eine neue Situation mit weitreichenden ethischen und sozialen Implikationen. Solche Untersuchungen sollten vorerst nur im Rahmen von Forschungsprojekten erfolgen.

Empfehlung 13: Bevor die prädiktive genetische Diagnostik in das Gesundheitssystem integriert werden kann, müssen Belege für ihre Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit vorliegen. Hierzu sind wissenschaftliche Begleitprojekte notwendig.

Empfehlung 16: Das Gendiagnostikgesetz schreibt vor, dass die verantwortliche ärztliche Person die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen zehn Jahre nach der Untersuchung zu vernichten hat. Die Akademiengruppe empfiehlt: Die Ergebnisse der genetischen Diagnostik sollten im Interesse der Ratsuchenden selbst und der Familienangehörigen wie bisher ohne eine konkrete Frist aufbewahrt werden dürfen.

Empfehlungen 17 und 18: Die vollständige Sequenzierung des Genoms kann Anhaltspunkte zur Aufklärung der genetischen Beiträge zu multifaktoriellen Krankheiten liefern. Die Akademiengruppe empfiehlt, entsprechende systematische Forschungsprogramme in Deutschland verstärkt aufzulegen und neben der Grundlagenforschung auch die translationale Forschung und die Entwicklung medizinischer Leitlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik zu fördern.

Empfehlungen 19 und 20: Genetische Tests, wie sie gegenwärtig direkt über das Internet angeboten werden – sogenannte DTC-Tests („Direct to Consumer“-Tests) –, haben größtenteils eine unsichere wissenschaftliche Grundlage und erfüllen in der Regel nicht die Anforderungen einer angemessenen genetischen Beratung. DTC-Tests sollten nicht zugelassen werden, weil sie die Anforderungen an eine medizinisch und ethisch akzeptable prädiktive genetische Diagnostik nicht erfüllen.

Empfehlungen 21 und 22: Die Bevölkerung sollte über die Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Medizin einschließlich der prädiktiven genetischen Diagnostik fortlaufend sachlich informiert werden. Insbesondere in den Schulen sollten die neuen Erkenntnisse der Vererbungsforschung vermittelt werden. Die Akademiengruppe empfiehlt, Ärzte durch spezielle Maßnahmen in der genetischen Medizin fortzubilden. Sie müssen in der Lage sein, Hochrisikopersonen für behandelbare erbliche Krankheiten zu erkennen und an Spezialisten zur Beratung, Diagnostik und Betreuung zu überweisen.

Die Stellungnahme im Überblick

Genetische und epigenetische Grundlagen von Gesundheit und Krankheit

Die Entwicklung eines Menschen, seine Gesundheit und die Entstehung von Krankheiten sind phänotypischer Ausdruck von Wechselwirkungen zwischen allen seinen Erbanlagen, dem Genom, der Verpackung und Anordnung der Erbanlagen im Chromatin des Zellkerns sowie von Umweltbedingungen. Das Zusammenwirken dieser Faktoren und ihre komplexen Beziehungen zueinander sind erst in Ansätzen verstanden. Die Epigenetik befasst sich mit Eigenschaften von Zellen, die auf Veränderungen der Erbsubstanz DNA beruhen und auf Tochterzellen vererbt werden, jedoch nicht in der DNA-Sequenz festgelegt sind. Dies kann zu einer äußerlich erkennbaren Besonderheit oder sogar Krankheit eines Menschen führen. Monogen bedingte Krankheiten, bei denen die Variante eines bestimmten Gens zu einer Krankheit führt, sind von multifaktoriellen Krankheiten zu unterscheiden. Sogenannte Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Allergien oder seelische Krankheiten unterscheiden sich von den monogen bedingten Krankheiten (wie Mukoviszidose oder Huntingtonsche Krankheit) dadurch, dass sie zwar eine gewisse familiäre Häufung aufweisen, aber keinem klaren Erbgang folgen. Die Krankheitsausprägung beruht auf dem Zusammenwirken erblicher und umweltbedingter Faktoren.

Medizinischer Kontext genetischer Diagnostik

Die Diagnose eines Krankheitsbildes geht in erster Linie von der klinischen Symptomatik aus. Eine gewisse Unsicherheit kann daher nie ganz ausgeschlossen werden. Durch molekulare Absicherung kann jedoch der klinische Verdacht auf eine monogen bedingte Erkrankung unter Umständen verifiziert werden – dies gilt vor allem für das Anfangsstadium einer Krankheit, dem Zeitpunkt also, zu dem sekundär präventiv wirkende Maßnahmen in Gang gesetzt werden müssen. Die optimale Therapie kann erreicht werden, wenn man weiß, wie auch die Wirkung eines Medikaments von genetischen Faktoren abhängt. Insofern spielt auch die Pharmakogenetik im Zusammenhang der „individualisierten Medizin“ eine wichtige Rolle. Die prädiktive Diagnostik monogen bedingter Krankheiten ist weitgehend medizinisches Neuland. Sie wird in der Stellungnahme ausführlich thematisiert. Da die Folgen nicht nur für die zu untersuchende Person von Bedeutung sind, sondern unter Umständen für eine ganze Familie, ist hier besondere Sorgfalt sowohl in medizinischer als auch in ethischer und rechtlicher Sicht geboten. In jedem Falle ist darauf zu achten, dass jeder Maßnahme eine qualifizierte Beratung vorausgeht. Ausführlich erörtert werden in diesem Zusammenhang auch die häufig kontrovers diskutierten Themen Pränataldiagnostik und Präimplantationsdiagnostik (PID). Sie bewegen sich, wie die ebenfalls diskutierten Reihenuntersuchungen auf genetisch bedingte Krankheiten, in einem komplexen ethischen Feld und in einem komplizierten rechtlichen Gefüge. Reihenuntersuchungen auf genetisch bedingte Krankheiten erfolgen weltweit im Rahmen des Neugeborenen Screenings. In Deutschland erstreckt sich diese Maßnahme gegenwärtig auf 12 überwiegend genetisch bedingte Stoffwechselstörungen, die unbehandelt zu schweren Krankheiten führen würden.

Quantifizierung von Risiken

Eine prädiktive Aussage verlangt eine quantitative Bewertung. Es bedarf besonderer statistischer Verfahren, um Aussagen über Erkrankungsrisiken für genetisch bedingte Krankheiten machen zu können. Insbesondere gilt es, außer der möglichen genetisch bedingten Disposition einer Person die verschiedenen Einflussfaktoren wie zum Beispiel Umweltbedingungen, Lebensstile oder Präventionsmaßnahmen zu berücksichtigen.

Die Zukunft der Humangenomforschung: Bedeutung für die prädiktive Diagnostik

Neue technische Entwicklungen haben zu einem Schub in der Humangenomforschung geführt. Hochauflösende DNA-Chips finden in der Forschung eine Anwendung an DNA-Proben großer Kollektive von Patienten mit multifaktoriellen Krankheiten, die mit gesunden Personen verglichen werden. Die bisher verwendeten DNA-Chips weisen aber nur Varianten in verschiedenen Genen nach, die in der Bevölkerung eine gewisse Mindesthäufigkeit haben. Bisher kann für alle multifaktoriellen Krankheiten nur jeweils ein kleiner Teil der Erblichkeit erklärt werden. Die Analyse multifaktorieller Krankheiten dürfte aber durch die neuen Methoden voraussichtlich einen qualitativen Schub erfahren, obgleich die Herausforderung hier sehr viel größer ist als bei den monogen erblichen Merkmalen. Für die Diagnostik monogener Krankheiten könnte die Genomsequenzierung schon bald eine einfachere und kostengünstige Alternative zu den zahlreichen heute gebräuchlichen Tests sein. Allerdings kann die Sequenzierung des gesamten Genoms eines Individuum zu einer wesentlichen Ausweitung an (noch) nicht interpretierbarer genetischer Überschussinformation führen. Über deren Verwendung hat allein die untersuchte Person zu entscheiden. Hier sind weitreichende medizinische, ethische und rechtliche Belange berührt, die in der Stellungnahme ausführlich diskutiert werden. Darüber hinaus muss vor allem sichergestellt sein, dass die gewonnenen Daten qualifiziert interpretiert werden. Internet-basierte

Stichworte:

Genetik; Geschichte der Genetik und Vererbung; Epigenetik; Umwelteinflüsse; Zusammenwirken aller Faktoren; Monogene Krankheiten; Multifaktorielle Krankheiten
s. Kap. 2, Seite 5 - 14

Stichworte:

Molekulare Absicherung der Diagnose; Pharmakogenetik; Individualisierte Medizin; Prädiktive Diagnostik; Pränataldiagnostik; Präimplantationsdiagnostik; Genetische Reihenuntersuchungen/ Neugeborenen Screening
s. Kap. 3, Seite 15 - 25

Stichworte:

Risikobewertung und -maße; Sensitivität und Spezifität als Maß der Testgüte; Positiv und negativ prädiktiver Wert;
s. Kap. 4, Seite 27 - 30

Stichworte:

Neue Analyseverfahren (DNA-Chips; „Next Generation Sequencing“); Genomweite Assoziationsuntersuchungen (GWAS); Qualitativer Schub bei der Diagnose multifaktorieller Krankheiten; Internet-basierte „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Angebote; Heterozygotentestung; Krankheitsforschung; Umsetzung von Forschungsergebnissen in die medizinische Praxis
s. Kap. 5, Seite 31 - 39

„Direct-to-Consumer“ (DTC)-Angebote zur genetischen Diagnostik sollten nicht zugelassen werden, da sie die Anforderungen an eine medizinisch und ethisch akzeptable prädiktive genetische Diagnostik nicht erfüllen. Für prädiktive Gentests sollte ein Werbeverbot gesetzlich verankert werden.

EuroGentest-Erhebung

Sowohl die Standards medizinischer Forschung als auch zahlreiche Gesetzgebungsverfahren können heute nur noch in einem europäischen Rahmen gedacht werden. Die Stellungnahme beleuchtet daher die „EuroGentest-Erhebung“ genetischer Reihenuntersuchungen in Europa. Zu den Ergebnissen der Reihenuntersuchungen (Stand 2006–2008) enthält die Stellungnahme einen ausführlichen Tabellenanhang.

Stichworte:

Neugeborenenenscreening; Vorgeburtliches Screening auf Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte; Kaskadenscreening
s. Kap. 6, Seite 41 - 43

Gesundheitsökonomische Aspekte

Durch wissenschaftlichen und technischen Fortschritt nehmen die Möglichkeiten der medizinischen Versorgung immer weiter zu. Gleichzeitig gibt es durch die Alterung der Bevölkerung immer weniger zahlende Mitglieder der Solidargemeinschaft. Dies führt dazu, dass sich die Möglichkeiten der medizinischen Versorgung und ihrer Finanzierung auseinander entwickeln. Will man prüfen, welche Versorgungsleistungen im Rahmen der sozialen Sicherung angeboten werden können, muss das wichtigste Entscheidungskriterium der Nutzen für den Patienten sein. Dies kann in einem Fall zu einem wirtschaftlichen Ergebnis führen, in einem anderen kann Gesundheit durch höhere Kosten „erkauft“ sein. Bisherige Studien zum genetischen Screening zeigen, dass sowohl wirtschaftliche als auch unwirtschaftliche Resultate möglich sind. Eine bessere Datenlage könnte hier zu größerer Präzision führen. Um mit prädiktiver genetischer Diagnostik Gesundheit auf effektive und wirtschaftliche Weise zu verbessern, müssen daher die Evidenzgrundlagen entscheidend verbessert werden. Dies bedeutet auch auf diesem Gebiet einen erheblichen Forschungsbedarf.

Stichworte:

Komponenten der Wirtschaftlichkeit; Wirtschaftlichkeit eines diagnostischen Tests; Wirtschaftlichkeit von Screeningprogrammen
s. Kap. 7, Seite 45 - 48

Medizinethische Aspekte

Bei jeder genetischen Diagnostik müssen die grundlegenden, weithin akzeptierten und vielfach festgeschriebenen ethischen Prinzipien der Medizin beachtet werden. Der zu Untersuchende muss der Maßnahme nach Aufklärung freiwillig zustimmen. Medizinische Maßnahmen müssen der Gesundheit des Betroffenen dienen. Allerdings gelten bei der Anwendung dieser Prinzipien bei prädiktiven Untersuchungen Besonderheiten, die zu berücksichtigen sind: a) die Wahrung der durch gute Beratung flankierte Selbstbestimmung; b) die Beachtung der Tatsache, dass durch genetische Informationen eventuell auch relevante Aussagen über Angehörige gemacht werden können, womit die Selbstbestimmung mehrerer Personen betroffen ist; c) sämtliche Ergebnisse unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht, es sei denn der Untersuchte entbindet den Arzt von der Schweigepflicht; d) die ärztlichen Maßnahmen unterliegen der Anforderung, dass sie die Gesundheit des Betroffenen fördern, nicht schaden oder zumindest ein akzeptables Nutzen-Schaden-Verhältnis besitzen. Hier entsteht in der prädiktiven Diagnostik eine besondere Herausforderung. Ob dies der Fall ist, lässt sich bei prädiktiver genetischer Diagnostik jedoch keineswegs stets auf triviale Weise beantworten. Es geht um Wissen, das auf Krankheiten verweist, die sich eventuell erst in ferner Zukunft manifestieren. Das prädiktive Wissen ist häufig probabilistisch, d. h. das Auftreten einer Krankheit kann nur als Wahrscheinlichkeitsangabe vorhergesagt werden. Gleicher Zugang muss gewährleistet sein. Entscheidungen sowohl für eine individuelle prädiktive Untersuchung als auch für eine Reihenuntersuchung sollten wissenschaftlich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit fundiert sein und dürfen keine diskriminierenden Aspekte enthalten.

Stichworte:

Wahrung der Selbstbestimmung; Genetisches Wissen und Familienangehörige; Schweigepflicht; Nutzen und nicht schaden; Gerechtigkeitserwägungen
s. Kap. 8, Seite 49 - 51

Das deutsche Gendiagnostikgesetz

Das abschließende Kapitel der Stellungnahme kommentiert ausführlich das am 1. Februar 2010 in Kraft getretene Gendiagnostikgesetz, wobei das Hauptaugenmerk auf dem zweiten Abschnitt (Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken) liegt. Da sich bei der Umsetzung des Gendiagnostikgesetzes zahlreiche Probleme und Widersprüchlichkeiten ergeben, die auch die prädiktive genetische Diagnostik betreffen, sind wesentliche Teile des Gesetzes dringend novellierungsbedürftig (§§ 8, 9, 11, 12, 14, 15).

s. Kap. 9, Seite 53 - 64

Ansprechpartnerinnen:

Dr. Kathrin Happe, Leopoldina, Abteilung Wissenschaft - Politik - Gesellschaft, politikberatung@leopoldina.org, Tel.: (0345) 47 239-832
Caroline Wichmann, Leopoldina, Abteilung Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, presse@leopoldina.org, Tel.: (0345) 47 239-800