

BioFokus

Gentests

Vorhandenes Bedürfnis oder
erzeugter Bedarf von genetischen
Testangeboten? —
Eine medizinsoziologische Analyse

Prof. Dr. Irmgard Nippert

Seit 1997 Inhaberin der bundesweit ersten Professur für Frauengesundheitsforschung

Universitätsklinikum Münster

Forschung für Leben



Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen und genetischen Forschung, der Tierversuche sowie der Forschung in der Landwirtschaft. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

Impressum

BioFokus

ISSN 1661-9854
18. Jahrgang

Herausgeber

Verein «Forschung für Leben»
Präsident: Prof. Dr. Alexander Borbély
www.forschung-leben.ch

Autor

Prof. Dr. Irmgard Nippert
Seit 1997 Inhaberin der bundesweit ersten Professur
für Frauengesundheitsforschung, Universitätsklinikum
Münster

Redaktion

Prof. Dr. Urs A. Meyer
Prof. Dr. Vladimir Pliska
Prof. Dr. Hans-Peter Schreiber
Astrid Kugler, dipl. geogr.

Gestaltung

Roland Krauer

Nachdruck

Nachdruck, ausser wo anders vermerkt, unter
Angabe der Quelle und der Autoren erlaubt.

Geschäftsstelle

«Forschung für Leben»
Postfach 876, CH-8034 Zürich
Tel. 044 365 30 93, Fax 044 365 30 80
info@forschung-leben.ch

Bankverbindung

ZKB Wiedikon (BC 715), Kto. 1115-1277.952

Vorhandenes Bedürfnis oder erzeugter Bedarf von genetischen Testangeboten? – Eine medizinsoziologische Analyse

Hintergrund

Seit Mitte der 80er-Jahre des vorigen Jahrhunderts haben Anwendungsbereiche und das Angebot genetischer Testverfahren, insbesondere aufgrund der wissenschaftlich-technologischen Impulse, die vom «Human Genome Project» ausgingen, rapide zugenommen. Dies führte unter anderem dazu, dass immer mehr Gene identifiziert werden konnten, die für die Entstehung sogenannter monogener, auf der Veränderung eines einzelnen Gens beruhender Erkrankungen verantwortlich sind. Trotz der relativ niedrigen Inzidenz* der jeweiligen einzelnen genetischen Erkrankung sind von den mehr als 10 000 bekannten genetischen Erkrankungen allein in Europa über 35 Millionen Menschen betroffen.

Genetische Untersuchungsverfahren werden heute in der Medizin primär wie folgt eingesetzt:

- Mit Hilfe molekulargenetischer Testverfahren sollen Variationen bzw. Mutationen in DNA-Sequenzen identifiziert werden, die mit der Entstehung einer Erkrankung oder einem erhöhten Risiko, eine bestimmte Erkrankung zu entwickeln, einhergehen.
- Mit Hilfe von zytogenetischen Testverfahren sollen numerische* oder strukturelle* Chromosomenstörungen identifiziert werden, die zu angeborenen Fehlbildungen bzw. Syndromen führen. Das bekannteste Syndrom dürfte die Trisomie 21, das sogenannte Down Syndrom, sein.

Heute bieten allein in der Europäischen Union (EU) mehr als 1000 Labore, die in unterschiedlichen Bereichen des privaten und öffentlichen Sektors angesiedelt sind, Testverfahren für mehr als 1700 genetische Erkrankungen an. Nach Schätzungen des Institute for Prospective Technological Studies (IPTS) der Europäischen Kommission dürfte in der EU die Zahl der durchgeführten molekulargenetischen Tests schätzungsweise bei 500 – 4000, die Zahl der durchgeführten zytogenetischen Tests bei 4000-10 000 pro Million Einwohner

pro Jahr liegen. Die Kosten pro Test, die im Gesundheitswesen anfallen, liegen bei 200 – 2000 Euro, das Gesamtvolumen der Kosten wird auf 900 000 bis 28 Millionen Euro pro Million Einwohner pro Jahr geschätzt (1).

Ein weiterer Aspekt ist die zunehmende Globalisierung genetischer Testangebote. Nach einer Untersuchung der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) haben in 18 untersuchten OECD Staaten im Jahr 2002 64 Prozent der befragten genetischen Labore Untersuchungsmaterial aus anderen Ländern erhalten (2). Sowohl die OECD wie das IPTS gehen auf der Grundlage ihrer Untersuchungen davon aus, dass in den nächsten Jahren das Angebot und das Anwendungsspektrum genetischer Testverfahren weiter stark zunehmen werden. Bereits heute kann die Globalisierung des Angebots, d.h., die Entwicklung eines internationalen Marktes von Testangeboten und der internationale Transfer von genetischem Untersuchungsmaterial, empirisch belegt werden. International kommen zunehmend Testangebote auf den Markt, die unabhängig von restriktiven nationalen Richtlinien und Gesetzgebungen entwickelt wurden und im Internet angeboten und zugänglich sind.

Aus medizinsoziologischer Perspektive bestimmen neben den Systembedingungen des Gesundheitswesens und dem medizinisch technischen Fortschritt im wesentlichen zwei Akteure die Nachfrage nach medizinischen Leistungen:

- Das Individuum mit seinen Zielsetzungen und Präferenzen, die sich in gesundheitsrelevantem Verhalten und in der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen oder Verzicht auf diese äussern. Das Verhalten wird von einer Reihe von Faktoren, wie z.B. Alter, Geschlecht, Schichtzugehörigkeit, Ausbildung, Einkommen und der jeweiligen Ausgestaltung der Krankenversicherung beeinflusst.
- Die Ärzte im Hinblick auf das Angebot und den Einsatz ihrer Leistungen sowie andere Anbieter von Gesundheitsleistungen. Hier sind Faktoren wie z.B. materielle Anreize und Furcht vor Regress («defensive medicine»), die das Verhalten im Hinblick auf das Angebot und den

* siehe Glossar

Einsatz von Leistungen beeinflussen können, von Interesse. Der Arzt nimmt gegenüber dem Patienten eine Doppelrolle ein: als Anbieter von Leistungen und als Berater bei der Entscheidung, welche Leistungen der Patient in Anspruch nehmen sollte.

Im nachfolgenden Beitrag werden mögliche Determinanten des Angebotes von und der Nachfrage nach genetischen Testverfahren betrachtet und gezeigt, welche Interessenlagen und Anreizsysteme wirksam werden. Im Vordergrund der Betrachtung stehen folgende Fragen:

- Wie haben sich das Angebot von und die Nachfrage nach genetischen Testverfahren bisher entwickelt?
- Welche zukünftigen Entwicklungen sind zu erwarten?
- Welche Problemlagen lassen sich erkennen?

Die Übersicht beschränkt sich auf die Pränatale Diagnose (PD) und die Präimplantationsdiagnostik (PID) sowie auf genetische Testverfahren für gesunde Personen. Genetische Testverfahren, die zur diagnostischen Abklärung bei bereits erkrankten Patienten eingesetzt werden, werden nicht berücksichtigt.

Die Besonderheit genetischer Testverfahren und damit verbundene Problemlagen

Noch weitert sich die Schere zwischen der stetig wachsenden Zahl an diagnostizierbaren Erkrankungen und Prädispositionen für Erkrankungen, die über die Gene identifiziert werden können, und der davon geringen Zahl an erfolgreich therapierbarer oder verhütbarer Erkrankungen.

Zum bestehenden Defizit an therapeutischen Interventionsmöglichkeiten kommt hinzu, dass sich die genetischen Testmöglichkeiten von den meisten bisher in der Medizin angewendeten Testverfahren unterscheiden. Traditionell dominierten bisher diagnostische Verfahren für bereits erkrankte Personen. Genetische Testverfahren können dagegen auch angewendet werden, um bei gesunden Personen zukünftige Erkrankungsrisiken genauer abzuschätzen. Aus den Untersuchungsergebnissen können wiederum Erkrankungsrisiken für die (künftigen) Kinder und für gesunde Blutsverwandte abgeleitet werden.

Jegliche molekulargenetische oder zytogenetische Untersuchung kann potentiell auch pränatal an ungeborenen Kindern durchgeführt werden. Vom Testergebnis kann abhängig gemacht werden,

ob ein Embryo implantiert bzw. eine Schwangerschaft fortgesetzt wird. In der PID und der PD überschreiten die Absichten und Konsequenzen genetischer Diagnostik/Testung die Grenzen medizinischer Prävention hin zur Selektion. Hier wird nicht eine Krankheit verhütet, sondern der Träger einer Erkrankung selbst wird nicht zum Leben zugelassen.

Derzeit besteht Unklarheit über die möglichen Risiken und Nutzen prädiktiver* genetischer Informationen und Diagnosen bei fehlender effektiver therapeutischer Interventionsmöglichkeit. Für die prädiktive Diagnostik spätmanifestierender, nicht behandelbarer Erkrankungen bedeutet dies für eine gesunde Person die Wahl zwischen Wissen oder Nichtwissen um das eigene Erkrankungsrisiko. Mit dem Wissen ist immer die Information verbunden, ob ein Risiko besteht, dass die Anlage an die eigenen Kinder vererbt wird.

Bei prädiktiver Diagnostik spätmanifestierender Erkrankungen schliessen negative («normale») Testergebnisse die zukünftige Entstehung der Erkrankung (z.B. beim hereditär* bedingten Brustkrebs) nicht aus. Umgekehrt bedeuten positive Ergebnisse nicht, dass eine gesunde Person die getestete Erkrankung entwickeln wird. Die Testergebnisse sind eine Wahrscheinlichkeitsaussage darüber, ob die Erkrankung im Verlauf des Lebens der Betroffenen eintreten wird. Das Erkrankungsrisiko kann in der Regel erst durch das Eintreten der Erkrankung selbst bestätigt werden, nicht aber durch einen anderen unabhängigen Test.

Positive genetische Testergebnisse können dazu führen, dass Patienten¹ in schwierige Entscheidungssituationen über ihre zukünftige Lebensplanung, einschliesslich ihres Reproduktionsverhaltens, geraten. Soziale Diskriminierung und Stigmatisierung aufgrund von Zuschreibungen zu genetischen Risikopopulationen, gesellschaftliche Erwartungshaltungen, z.B. an «normgerechtes Gesundheitsverhalten» und verminderte Chancen auf dem Arbeitsmarkt, können, so wird befürchtet, die Konsequenz von Testangeboten und deren Ergebnissen sein.

Entsprechend kontrovers werden seit Jahren die Einführung und Etablierung genetischer Testverfahren, der Bedarf an genetischen Informationen, ihr Nutzen und ihre derzeitigen Risiken wie kaum bei anderen neuen medizinischen Testverfahren sowohl unter medizinischen Experten als auch in der Öffentlichkeit diskutiert.

¹ Unter Patienten werden in diesem Beitrag alle Personen verstanden, die Einrichtungen des Gesundheitswesens in Anspruch nehmen.

Im Vordergrund der Diskussion stehen dabei Bedenken, dass die prämaturre* Einführung insbesondere von prädiktiven* Testverfahren, deren prophylaktischer Nutzen nicht hinreichend evaluiert und nachgewiesen wurde, dazu führen könnte, dass sich Patienten bei positivem Testergebnis fragwürdigen, nicht indizierten medizinischen Eingriffen unterziehen und dass solche Testergebnisse zu belastenden psychischen Hypotheken für die weitere Lebensgestaltung werden.

Auf nationaler und internationaler Ebene werden daher zurzeit verstärkt Qualitätssicherungsmaßnahmen mit dem Ziel entwickelt, international verbindliche Qualitätsstandards für genetische Testverfahren und deren Anwendung zu etablieren. Diese Projekte bemühen sich um die Entwicklung Evidenz basierter* Modelle zur Evaluation der Einführung genetischer Testverfahren, welche die ethischen und sozialen Implikationen der Einführung von Testangeboten berücksichtigen.

Einige Staaten, wie z.B. Deutschland und die Schweiz, versuchen über nationale Gesetzgebungen zur Gendiagnostik die Qualität des Angebots zu sichern und Missbräuche, insbesondere im Bereich der Verwendung genetischer Daten, zu verhindern.

Alle genannten Massnahmen zeigen, dass in vielen Staaten ein Regelungsbedarf besteht und die Setzung von verbindlichen Standards für die Gestaltung des genetischen Testangebotes als zwingend notwendig erachtet wird.

Die bisher in Angriff genommenen Massnahmen stellen prinzipiell hohe Ansprüche an die korrekte Sachwalterschaft der Ärzte und fordern einen berufsethisch besonders verantwortungsvollen Umgang mit genetischen Untersuchungsangeboten. Die Ausformulierung von Anwendungsprinzipien wie z.B. der «informed consent»*, die Sicherung der Entscheidungsfreiheit, das Recht auf Nichtwissen etc. in den Richtlinien und Gesetzentwürfen kann als der gesellschaftliche Versuch verstanden werden, der Entwicklung eines opportunistischen, rein am technisch machbaren orientierten Angebots und einer uninformierten Nutzung vorzubeugen. Zentrales Anliegen bisher formulierter Standards im Bereich der prädiktiven Diagnostik und der PD ist generell, dass die Selbstbestimmung des Patienten gewahrt wird, seine Entscheidungsfähigkeit und Wahlmöglichkeiten durch die Einhaltung einer informierten Entscheidungsmöglichkeit («informed consent») gefördert werden sollen. Der Patient und nicht der Arzt soll der ultimative Entscheidungsträger bei der Inanspruchnahme prädiktiver und pränataler genetischer Untersuchungsverfahren sein.

Zentrale Bedeutung für den Patienten erlangt im Kontext der bisher formulierten Prinzipien zur Qualitätssicherung des genetischen Testangebotes der Zugang zu qualifizierter genetischer Beratung und Information. Dazu gehören die Aufklärung über genetische Risiken, genetische Testmöglichkeiten, ihre Aussagereichweiten und -grenzen sowie möglichen Alternativen.

Die Einführung genetischer Test- und Diagnoseverfahren

Pränataldiagnostik

Initial geprägt wurde die Einführung genetischer Testangebote zu Beginn der 70er-Jahre mit der Einführung der pränatalen Diagnose numerischer und struktureller Chromosomenstörungen beim Feten an Hand von im Fruchtwasser vorkommenden fetalen Zellen, die mittels eines invasiven Eingriffs, der Amniozentese*, gewonnen werden. Im Vordergrund stand dabei primär die Entwicklung eines Untersuchungsverfahrens zur Identifizierung von Feten mit einer Trisomie 21 (Down Syndrom). Begründet wurde die Einführung des Testangebots mit der relativ hohen Prävalenz dieser Chromosomenstörungen, der relativ leichten Identifizierung von Gruppen mit einem a priori erkennbar erhöhten Altersrisiko für die Geburt eines Kindes mit diesem Syndrom (zunächst wurde bei der Einführung das Alter auf 38jährige und ältere Schwangere festgesetzt) und den klinischen Merkmalen des Krankheitsbildes.

Initiator der Einführung war international eine kleine Gruppe von in universitären Einrichtungen tätigen Gynäkologen, Zytogenetikern und Ärzten in der Humangenetik (siehe Beschreibung der Einführung im europäischen Vergleich: 3). Diese interdisziplinäre Kerngruppe bildete strategische Allianzen, die z.B. in Deutschland im Jahre 1970 zur schnellen Initiierung eines 10-jährigen Schwerpunktprogramms der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Einführung der PD führte. Es bestand Konsens sowohl in den USA wie in West-Europa, dass vor jeder invasiven PD eine ausführliche Information und Beratung durch einen genetischen Berater zu erfolgen habe, damit sich die Schwangere in Kenntnis ihres altersbedingten Risikos, des Eingriffsrisikos und der zur Verfügung stehenden Handlungsoptionen (Fortsetzung oder Abbruch der Schwangerschaft), qualifiziert für oder gegen eine invasive PD entscheiden konnte. Die PD wurde als ein individuelles Angebot an die Schwangere gesehen, über deren Inanspruchnahme sie allein entscheidet.

Die Einführung der ausführlichen genetischen Beratung vor Inanspruchnahme von genetischen Testangeboten, die Betonung der «Nicht-Direktivität» der Beratung* und die Betonung der Entscheidungsautonomie der «Ratsuchenden» über die Inanspruchnahme von Testangeboten sollten die individuelle Entscheidungsfreiheit der Schwangeren gewährleisten und verdeutlichen, dass der Schwangerschaftsabbruch nicht die automatische Konsequenz eines positiven PD-Befundes ist.

Für das Jahr 1970, dem Jahr, in dem die ersten experimentellen pränatalen Diagnosen in Deutschland durchgeführt wurden, sind im deutschen Schwerpunktprogramm sechs Amniozentesen* dokumentiert, im Jahr 1976, dem Jahr, in dem die PD in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung der Bundesrepublik aufgenommen wurde, waren es 1796 Untersuchungen; 1982 waren es 15 883 Untersuchungen. 1984/85 wurde die Chorionzottenbiopsie* als neue, frühzeitig in der Schwangerschaft durchführbare Methode zur Gewinnung von Zellgewebe eingeführt, 1987 wurden 33 535 Amniozentesen und 3100 Chorionzottenbiopsien durchgeführt (5). Im Jahr 1995 wurden in den alten Bundesländern und in Berlin 61 794 Amniozentesen und Chorionbiopsien von der Gesetzlichen Krankenversicherung finanziert (6). Heute dürfte, trotz rückläufiger Geburtenzahlen, die Zahl bei über 80 000 liegen.

Die Steigerungsraten an durchgeführten Leistungen betrug zwischen 1991 und 1995 44,4 Prozent. Überdurchschnittlich entwickelte sich der Anteil aller durchgeführten Leistungen bei den niedergelassenen Ärzten. Diese führten 1991 56 Prozent aller Leistungen durch, 1995 jedoch bereits 71,8 Prozent (6). Damit verlagerte sich die Leistungserbringung genetischer Untersuchungsverfahren aus den universitären Einrichtungen, Instituten und Krankenhäusern in die Arztpraxen.

Wodurch sind die beobachtbaren Steigerungsraten zu erklären?

a) *Rechtliche Entscheidungen*

Entscheidend zur Ausweitung der invasiven PD in Deutschland trug im Jahr 1984 ein Urteil des Bundesgerichtshofes bei, nach dem ein Arzt einen Pflichtverstoß begeht, wenn er eine Schwangere mit einem erhöhten Risiko nicht auf die Möglichkeit einer Fruchtwasseruntersuchung zum Ausschluss einer Trisomie 21 hinweist. Eine Frau, die auf Grund dieses Pflichtverstosses ein Kind mit einer Trisomie 21 zur Welt bringt, hat Anspruch auf Schadenersatz für den durch die Trisomie 21 bedingten Zusatzauf-

wand. Nicht nur in Deutschland auch in anderen Ländern liefen ähnliche Prozesse.

Während das Verfahren durch die Instanzen in Deutschland lief und nach der endgültigen Rechtsprechung, verdoppelte sich der Anteil dieser Leistungen. Leistungsträger haben bestätigt (7), dass invasive PD zur Vermeidung von Schadenersatzansprüchen seitens der Patientinnen oder Eltern eine anbieterinduzierte Nachfrage erzeugt. Dass medizinische Leistungen defensiv zur rechtlichen Absicherung des betreuenden Arztes durchgeführt werden und zur Steigerung von Leistungsumfängen und Kosten führen, ist auch aus anderen Ländern wie z.B. den USA hinlänglich bekannt (8).

b) *Gesteigerte Primärnachfrage durch Schwangere*

Sozialepidemiologische Untersuchungen zu Beginn der 80er-Jahre zeigen, dass in ihren Anfängen die PD bevorzugt von berufstätigen Frauen aus der Oberschicht bzw. oberen Mittelschicht mit Hochschul- bzw. Fachhochschulabschluss, in Anspruch genommen wurde (9). Diese Frauen waren in der Regel über die Verfügbarkeit der PD sehr gut informiert und versuchten immer häufiger die Grenze für die geltende Altersindikation zur PD für sich persönlich zu senken (10).

Zu Beginn der 80er-Jahre entstand durch den Nachfragedruck dieser Frauen die sogenannte psychologische Indikation, d.h. eine Indikation zur PD, die immer dann zugrunde gelegt wurde, wenn kein a priori erhöhtes Risiko für ein Kind mit einer Chromosomenstörung zu erkennen war. Die sogenannte psychologische Indikation hielt unangefochten bis zur Einführung des sogenannten Triple-Tests im Jahr 1992 den zweiten Platz unter den Indikationen, aufgrund derer eine PD durchgeführt wurde (11). 10 bis 15 Prozent aller PD Leistungen wurden aufgrund dieser Nachfrage durchgeführt. An erster Stelle lag mit ca. 60 bis 70 Prozent die sogenannte Altersindikation.

Die psychologische Indikation war das Produkt einer Primärnachfrage, die das Gesundheitssystem in Deutschland ermöglichte. Sie wurde von der Gesetzlichen Krankenversicherung mitgetragen und lief den Interesselagen der Anbieter nicht zuwider. In anderen Ländern, in denen der Umfang der Leistungen und der Zugang zu ihnen stärker über strikte Einhaltung von Altersindikationen begrenzt wurde, wie z.B. in den Niederlanden, Frankreich oder Grossbritannien, gab es die psychologische Indikation nicht.

Jüngere niederländische Frauen kamen deshalb häufig zur PD nach Deutschland.

c) *Veränderung des Angebots der PD: Vom individuellen Einzelangebot hin zur Routinisierung und der Entwicklung von Screeningangeboten für jede Schwangere*

Die Ausweitung der invasiven PD auf Frauen mit einem a priori nicht erkennbar erhöhtem Risiko, bei denen das mit dem Eingriff verbundene Risiko für eine Fehlgeburt eines gesunden Kindes statistisch grösser ist als die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines betroffenen Kindes, kann unterschiedlich bewertet werden. Für die eine Sichtweise mag die Tolerierung einer derartigen Ausweitung der Nachfragemenge durch das Gesundheitssystem als Indikator dafür gelten, wie wenig rational und Kosten-Nutzen effektiv dieses System funktioniert. Die Ausweitung invasiver Verfahren auf jüngere Frauen bedeutet nicht, dass damit die Detektionsrate* betroffener Feten effektiv erhöht wird, sondern sie verursacht vorrangig Kosten für den Eingriff und für das aufwendige zytogenetische Untersuchungsverfahren, sowie Kosten, die durch eine eventuelle Fehlgeburt und deren Nachsorge entstehen, denn es besteht die Gefahr, ein gesundes Kind zu verlieren. Eine rationale Sichtweise, die von der Effizienz der eingesetzten Ressourcen geleitet wird und die medizinischen Leistungen möglichst zielgenau (12) und kostengünstig erbracht sehen will, müsste die kostengünstigste Entdeckung einer maximalen Anzahl betroffener Feten bei spezifizierten Risikopopulationen favorisieren und Personen, die dieser Risikopopulation nicht angehören, von der Leistungsanspruchnahme ausschliessen. Genau in diese Richtung, hin zu einem Screeningprogramm, das die Identifizierung aller Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für ein Kind mit einer Trisomie 21 erlaubt, hat sich das Angebot der PD in den letzten Jahren in den meisten Ländern entwickelt.

Diese Entwicklung ist in nationalen Gesundheitswesen mit einer ausgeprägten Public Health Tradition, wie sie z.B. der britische National Health Service (NHS) verkörpert, besonders gut zu beobachten. Im NHS wurde in den 90er-Jahren zur Optimierung der Detektionsrate von einer Trisomie 21 und anderen Chromosomenstörungen betroffene Feten die Risikospezifizierung mit Hilfe biochemischer Untersuchungen des mütterlichen Serums und der Identifikation phänotypischer Charakteristika des Feten mittels Ultraschall, wie z.B. die Grösse

der Nackenfalte in der 14. Schwangerschaftswoche (die sogenannte Nackentransparenz), entwickelt und in die allgemeine Schwangerschaftsvorsorge eingeführt. Heute wird diese Option in Grossbritannien den Schwangeren als Screeningprogramm kostenlos angeboten. Sie erhalten aufgrund der ermittelten Daten individuelle Risikoberechnungen für die Wahrscheinlichkeit, dass bei ihrem Kind bestimmte Chromosomenstörungen vorliegen. Ab einer bestimmten Risikohöhe, in der Regel einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 1 Prozent, dass das Kind betroffen ist, wird eine kostenlose Amniozentese* zur Abklärung angeboten.

Andere Sichtweisen, wie sie z.B. in Deutschland von Humangenetikern vertreten werden, lehnen die Zielvorstellung eines staatlich geförderten allgemeinen Screeningangebotes, das die Reduzierung der Geburtsprävalenz von Kindern mit bestimmten angeborenen Störungen zum Massstab hat, ab. Befürwortet wird dagegen die Abschaffung traditioneller Indikationen zur PD (13, 14). Von diesem Standpunkt aus sollten Schwangere aufgrund des ethischen Konfliktpotenzials das letzte Wort für oder gegen die Inanspruchnahme der PD haben, da ein solcher Entscheid nur aus ihrer Perspektive begründet werden kann. Ein von Dritten gesetztes «cut-off» für das Risiko einer Trisomie 21 ist als Begründung nicht stichhaltig. Nach dieser Sichtweise sollte das Angebot einer PD so verstanden werden, dass damit Handlungsoptionen eröffnet werden, die Schwangeren in einer individuellen Konfliktsituation zur Verfügung gestellt werden können.

Unsere Untersuchungen an grossen Schwangerenkollektiven (11) haben gezeigt, dass die überwältigende Mehrzahl der Schwangeren mit ihrer Nachfrage der PD nicht den Nachweis eines betroffenen Feten verbinden, sondern die Bestätigung des Ausschlusses einer Fehlbildung bzw. einer Erkrankung. Anders gesagt, die meisten Frauen erwarten von der PD die psychologische Entlastung durch ein negatives Untersuchungsergebnis. Dass diese Entlastung in der Regel eintritt, da über 90 Prozent der Befunde negativ sind, erklärt zu einem Teil die hohe Akzeptanz der PD unter Schwangeren und zu einem Teil die stetig gestiegene Primärnachfrage.

d) *Angebotsinduzierte Nachfrage*

Auf die angebotsinduzierte Nachfrage von PD-Leistungen aufgrund defensiver Interessenslagen der Anbieter wurde bereits hingewiesen.

Nachfolgend soll an Hand der Einführung des Triple-Tests, des Vorläufers des heute angebotenen mütterlichen Serumscreenings und Messung der Nackentransparenz, die Problematik der angebotsinduzierten Nachfrage beschrieben werden.

In den 90er-Jahren änderte sich das Indikationsspektrum der PD durch folgende Entwicklungen: Die Möglichkeit der nichtinvasiven Risikozifizierung für Chromosomenstörungen beim Kind weitete sich durch die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren (Ultraschall) und durch die Entwicklung von Tests, mit denen biochemische Marker im mütterlichen Blut bestimmt wurden, aus.

Der erste Serumtest, der sogenannte Triple-Test (siehe oben), breitete sich in Deutschland sehr früh und sehr schnell als Leistungsangebot aus, ohne vorhergehende Prüfung der Reliabilität* und Validität* der angewendeten Messverfahren und gegen die Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Dies geschah zu Lasten der untersuchten Frauen. Die Problematik der Anwendung dieses Tests ist an anderer Stelle eingehend beschrieben worden (11). Die folgenden Tatbestände sind bekannt: Die Durchführung des Tests erfolgte häufig ohne sachgerechte Beratung und informierte Zustimmung der Frauen. Mangelhafte Handhabung des Tests und Ignoranz der Anbieter im Umgang mit den erhobenen Risikoziffern erzeugten eine Fülle von falsch-positiven Testergebnissen. Diese Testergebnisse beunruhigten wiederum die Schwangeren derart, dass eine Kaskade von anderen Untersuchungen (Spezialultraschall), Wiederholungsuntersuchungen, insbesondere aber die invasive PD zur endgültigen Abklärung des Befundes ausgelöst wurde.

In den ersten beiden Jahren in denen der Triple-Test auf dem Markt war, stieg die Nachfrage in den alten Bundesländern nach invasiver PD um mehr als 33 Prozent.

Untersuchungen (15) ergaben, dass schlecht beratene Frauen mit positivem Triple-Test-Ergebnis sich signifikant häufiger von ihrem Arzt gedrängt fühlten, eine Leistung (PD) in Anspruch zu nehmen, die sie eigentlich nicht wollten, als gut beratene Schwangere.

Die prämatüre Einführung dieses Tests in der medizinischen Praxis beruhte zum damaligen Zeitpunkt eindeutig auf einer rein anbieterinduzierten Nachfrage, die durch den Umstand begünstigt wurde, dass für den Test nur eine einfache Blutentnahme erforderlich ist, potenti-

ell jeder Schwangeren angeboten werden konnte, und dass die Kosten des Tests von den gesetzlichen Krankenversicherungen, damals zumeist auf dem Kulanzweg, getragen wurden. Heute wird diese Untersuchung nicht mehr von der gesetzlichen Krankenkasse in Deutschland getragen, sondern sie wird als sogenannte individuelle Gesundheitsleistung angeboten, die selbst finanziert werden muss.

Von uns durchgeführte Untersuchungen haben ergeben, dass nach qualifizierter genetischer Beratung vor PD mehr als ein Fünftel der Schwangeren darauf verzichtet, eine invasive PD durchführen zu lassen. Vor allem dann verzichten Schwangere (z.B. 44 Prozent nach auffälligem Serumbefund) nach Beratung auf eine invasive PD, wenn die Hinweise, für ein a-priori bestehendes Risiko für das erwartete Kind betroffen zu sein, relativ niedrig sind (16). Bei konkreten Risikohinweisen, wie z.B. ein Aneuploidie assoziierter* auffälliger Ultraschallbefund, ein hohes genetisches Risiko für eine monogene Erkrankung oder eine unbalancierte Chromosomenstörung, nehmen nach Beratung 90 Prozent der Betroffenen eine invasive PD in Anspruch.

Allerdings hat die Entwicklung einer Beratungsinfrastruktur mit der rasanten Entwicklung und Rekrutierung der PD in fast allen Staaten nicht Schritt gehalten.

Nach den Daten der vom Deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Studie «Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung», einer anonymisierten, vertraulichen Erhebung, die wir in ausgewählten unterschiedlichen PD-Zentren und Praxen in Deutschland durchgeführt haben, nehmen heute nur 13% der Schwangeren eine qualifizierte Beratung vor PD und 18% der Frauen, die einen auffälligen Befund haben, eine qualifizierte Beratung nach PD in Anspruch (17). Die Daten zeigen, dass die Inanspruchnahme von Beratungen von den Zentren und Praxen bestimmt wird, und die Zugangschancen zu qualifizierten Beratungsangeboten damit unterschiedlich verteilt sind.

Präimplantationsdiagnostik

Die PID wurde in Grossbritannien entwickelt. Im Jahr 1990 wurden dort die ersten Schwangerschaften nach PID dokumentiert. Bei der PID werden die Verfahren der Reproduktionsmedizin, die in-vitro-Fertilisation (IVF), die zur Behandlung infertiler Paare entwickelt wurde, und genetische Diagnoseverfahren, insbesondere die Chromosomendiagnostik und die molekulargenetische Diagnostik miteinander vereint. Ziel der PID ist es, (fertilen) Paaren, die ein hohes Risiko haben, ein Kind mit einer genetisch bedingten Erkrankung/ Störung zu bekommen, eine Alternative zur PD zu eröffnen. Bei einer PID-Behandlung werden mehrere Eizellen in-vitro befruchtet. Etwa nach 3 Tagen, wenn sich 8 Zellen des heranwachsenden Embryos gebildet haben, wird eine Biopsie durchgeführt, bei der ein bis zwei Zellen entnommen werden. Anhand dieser Zellen wird, je nach Indikationsstellung, eine spezifische genetische Diagnostik vorgenommen. Nicht betroffene Embryonen werden implantiert, betroffene Embryonen werden verworfen.

PID ist aufgrund dieses selektiven Charakters umstritten und in einigen Staaten, z.B. in Deutschland, Italien, Irland, Österreich und in der Schweiz, nicht zulässig. In den meisten Staaten der EU ist sie allerdings erlaubt. Heute gibt es 53 Zentren in der EU, die PID anbieten, davon bieten 44 auch andere Techniken der assistierten Reproduktion an, 9 Zentren bieten ausschliesslich PID an. Die meisten Zentren befinden sich in Spanien, Belgien, der Tschechischen Republik, Griechenland und Grossbritannien. Aufgrund der unterschiedlichen rechtlichen Regelungen in den EU Mitgliedstaaten (oder in Nachbarländern), aber auch aufgrund unterschiedlicher Kosten und unterschiedlicher Angebote, reisen häufig ausländische Paare zu den grossen Zentren, insbesondere zu denen in Spanien und Belgien.

Zwei in 2006 (18) und 2008 (19) veröffentlichte Übersichten zeigen, dass in der PID heute folgende Untersuchungen angeboten werden:

- für numerische und strukturelle Chromosomenstörungen;
- Geschlechtschromosomendiagnostik für Geschlechtschromosom gebundene Erkrankungen;
- für sehr seltene monogene Erkrankungen. Häufig werden für einzelne Indikationen, die nur in bestimmten Familien vorkommen, sogenannte custom-made Testverfahren von einzelnen Laboren entwickelt;
- für spätmanifestierende Erkrankungen, für die

eine PD weniger akzeptabel erscheint, wie z.B. der Ausschluss von BRCA1- und BRCA2-Mutationen* ;

- für HLA-Typisierungen* zur Identifikation eines Kindes, das als Gewebespende für ein erkranktes Geschwisterkind in Frage kommt.

Bisher weitet sich das Angebot stetig aus, insbesondere für seltene monogene Erkrankungen, aber auch für neue Anwendungsbereiche wie z.B. die HLA-Typisierung.

Die Entwicklung des Angebotes in den verschiedenen EU-Staaten wird von einer Gemengelage des rechtlich erlaubten (z.B. Frankreich), des von Regulierungsbehörden lizenzierten (z.B. Grossbritannien), des von Anbietern entwickelten technisch Machbaren (z.B. genetisches Präimplantations-screening) und von der Nachfrage von Familien nach bestimmten Diagnosemöglichkeiten (z.B. für seltene monogene Erkrankungen, HLA-Typisierungen, etc.) bestimmt. Trotz unterschiedlicher nationaler Regelungen entwickelte sich in den letzten Jahren ein vergleichbares Angebotsspektrum (18, 19).

Zur Ausnahme und zu dem umstrittensten Angebot gehört die sogenannte social-sex-selection, das Angebot einer Geschlechtschromosomendiagnostik bei fehlender medizinischer Indikation, mit dem Ziel, ein Kind mit erwünschtem Geschlecht zu bekommen. Nur ein Zentrum in Europa bietet einen solchen Test an, in den meisten Ländern ist dieses Angebot nicht erlaubt oder die Zentren verzichten freiwillig auf ein solches Angebot.

Obwohl die meisten Zentren genetische Beratungen anbieten, ist häufig unklar, wie die Einhaltung von «informed consent»* Kriterien gehandhabt wird. Deshalb wird die Verbesserung und Etablierung einheitlicher Qualitätsstandards dringend empfohlen (19).

Die Nutzung von PID-Angeboten in Europa ist stark durch den sogenannten PID-Tourismus zu einzelnen Zentren geprägt, insbesondere von Paaren aus Ländern wie Deutschland, Italien und der Schweiz, in denen PID nicht erlaubt ist. Diese Patienten sind nach Ansicht des PID-Reports des IPTS besonders verletzlich, da sie oftmals nur ungenügenden Zugang zu ärztlicher Beratung haben: «They are deprived of the benefit of medical advice, counselling and support at a vulnerable time. They are left to navigate a particularly complex area of medicine and science within a foreign healthcare system in what is likely to be a different language. [...], even if patients are able to receive

treatment abroad, the prohibition of PID in their country of origin may complicate monitoring and follow up» (19, S. 77-78).

Die EU und europäische wissenschaftliche Organisationen, wie die European Society of Human Genetics und das PID-Konsortium der European Society for Human Reproduction and Embryology bemühen sich, Wege zu finden, um sogenannte grenzüberschreitende Aktivitäten, wie z.B. den Reproduktionstourismus oder das Versenden von embryonalen Zellen zur Diagnostik, durch gemeinsame europäische Empfehlungen transparenter zu machen. Ebenso wird versucht, gemeinsame Standards zur Qualitätssicherung der durchgeführten genetischen Testverfahren und für die Information der Patientinnen und Patienten zu entwickeln. Dieser Prozess hat aber erst gerade begonnen.

Die Nachfrage nach genetischen Tests am Beispiel der Mukoviszidose*

Die Mukoviszidose ist mit einer Prävalenz von 1:2500 die häufigste autosomal-rezessive* Erkrankung in Nordeuropa und unter Amerikanern nord- und mitteleuropäischer Abstammung. Die Häufigkeit von gesunden Anlageträgern (Heterozygoten) beträgt etwa 1:25. Die Anlageträger erkranken selbst nicht an der Mukoviszidose. Heiraten zwei Anlageträger beträgt das Risiko, dass ihre Kinder eine Mukoviszidose haben werden 1:4. Als 1989 die häufigste Mutation, $\Delta F508$, die Mukoviszidose verursacht, identifiziert wurde, sagten viele Genetiker einen hohen Bedarf für die Testung auf Anlageträgerschaft (Heterozygotie) voraus, einen «rush to take the test» (4).

Diese Vorhersage erwies sich als falsch.

Zahlreiche Pilotstudien wurden in Dänemark, Grossbritannien, Deutschland und den USA durchgeführt, um an Hand unterschiedlichster Zielgruppen (zur Beschreibung der verschiedenen Pilotprojekte s. 20, 21) eine optimale Einführungsstrategie für die Einführung des Testes entwickeln zu können.

Die Ergebnisse der Untersuchungen ergaben folgendes Bild:

Je nachdem wie der Test Personen mit durchschnittlichem Risiko (1:25) angeboten wurde, stiegen oder fielen die Raten der Inanspruchnahme. Geringe Aufklärung verbunden mit sofortigem Testangebot liessen die Annahme auf über 80 Prozent steigen, umfassende Aufklärung (genetische Beratung) verbunden mit Bedenkzeiten liessen die Inanspruchnahmeraten auf unter 10 Prozent sinken.

Diese Daten aus Grossbritannien wurden von den Untersuchungen von Holtzman in den USA (22) bestätigt. Es zeigte sich, dass Aufklärungsniveau und Inanspruchnahme dieses Heterozygotentests sich umgekehrt proportional zueinander verhielten. In Deutschland variierten Inanspruchnahmeraten in unterschiedlichen Einrichtungen und Angebotsformen zwischen 99.8 Prozent(!) und 15.5 Prozent (21).

Diese Studien ergaben zwei wichtige Ergebnisse:

- Die Nutzung dieses Tests ist von den Anbietern potenziell steuerbar. Eine hohe Inanspruchnahme kann eher bei geringer Aufklärung und gleichzeitigem Angebot erreicht werden als nach sorgfältiger Aufklärung und Bedenkzeit.
- Qualifizierte genetische Beratung, die die Entscheidungsautonomie respektiert und ein «informed consent» Protokoll einhält, gewährleistet am ehesten die Unabhängigkeit von Angebot und Nachfrage.

Schwangere zeigten, wenn sie auf den Test gezielt hingewiesen wurden, höhere Inanspruchnahmeraten als jede andere Zielgruppe. Kosten-Nutzen Analysen dieser Angebote ergaben, je nachdem welche Kostenfaktoren in die Analysen aufgenommen wurden, umstrittene, widersprüchliche Ergebnisse. Der Tenor war aber ähnlich: Für die Identifizierung eines betroffenen Fetus mussten etwas mehr als US \$ 1 000 000 Kosten für Screeningtests aufgewendet werden (23).

Angesichts der vorliegenden Untersuchungen wurde von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften der Humangenetiker empfohlen, das Angebot des Heterozygotentests auf Personen mit einer positiven Familiengeschichte zu beschränken.

Die bislang geringe Nachfrage nach diesem Test zeigt, dass genetische Testverfahren wahrscheinlich nur unter bestimmten Voraussetzungen in die medizinische Praxis diffundieren und eine Nachfrage erfahren:

- Es müssen Allianzen zwischen Ärzten, die Zugang zu den Patienten haben, und den Anbietern der Testverfahren bestehen.
- Es müssen konkrete Handlungsoptionen mit dem Testangebot verbunden sein, die für den Patienten subjektiv einen unmittelbaren Nutzen mit sich bringen (z.B. klare Präventionsmöglichkeiten).

Dazu Dorothy Wertz: «Apparently, most people are interested in cystic fibrosis testing only if the

issue is really salient, usually if they are pregnant, and a health professional suggests testing. [...] Nothing in the overall situation would predict a massive surge in testing unless profit-motivated commercial forces convinced primary care physicians to test patients, especially pregnant women in order to protect themselves from law suits" (4, S. 319-320).

Selbst Paare, deren Heterozygotenstatus bekannt ist, verzichten in der Schwangerschaft in der Mehrheit auf eine PD. Dies zeigen die Daten des Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening-Projekts (24). Von allen Paaren, die durch dieses Programm über die Geburt eines betroffenen Kindes als heterozygot identifiziert wurden, nahmen 26 Prozent bei nachfolgenden Schwangerschaften eine PD in Anspruch (70 Prozent der Paare gingen eine nachfolgende Schwangerschaft ein). Es wurden drei Schwangerschaften mit einem betroffenen Kind entdeckt. Alle drei Schwangerschaften wurden ausgetragen.

Ergebnisse zur Einführung prädiktiver genetischer Diagnostik am Beispiel des erblich bedingten Brustkrebs

Der Brustkrebs ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen bei Frauen in der westlichen Welt. Bei etwa 5 Prozent der erkrankten Frauen liegt eine Mutation in den BRCA1- und BRCA2-Genen vor. Bei weiteren 5 Prozent liegen Hinweise für Mutationen in bisher noch nicht identifizierten Genen vor. Das lebenslange Risiko an Brustkrebs zu erkranken liegt für Trägerinnen einer BRCA-Mutation zwischen 50 und 80 Prozent. Dies wird als inkomplette Penetranz* bezeichnet. Für die Trägerinnen liegt gleichzeitig ein erhöhtes Risiko vor, an Eierstockkrebs zu erkranken (zwischen 10 und 40 Prozent). Zusätzlich besteht für Personen mit einer BRCA1-Mutation ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs, Leukämien, Nieren-, Pankreas- und Gebärmutterhalskrebs. Bei Personen mit einer BRCA2-Mutation werden als assoziierte Tumoren Darm-, Magen-, Pankreas-, Prostatakrebs (auch Männer können die Mutation geerbt haben und an Brustkrebs erkranken) genannt (25). Die Prädisposition für erblichen Brust- und Eierstockkrebs wird autosomal dominant, d.h., mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, an die Nachkommen vererbt. Anhand verschiedener Risikokalkulationsmodelle werden auf Basis von Familienanamnesen die Familien/Personen identifiziert, denen eine molekulargenetische Diagnostik angeboten wird. Dies geschieht in der Regel, wenn die Wahrscheinlichkeit grösser als 10 Prozent ist, dass eine Mutation vorliegt. Bei etwa 25 Prozent der Familien, die diese Kriterien erfüllen, wird eine Mutation gefunden. Frauen bei

denen eine Mutation nachgewiesen wurde, wird zur Zeit ein spezielles Früherkennungsprogramm angeboten. Die angebotenen Präventionsmassnahmen sind bisher nicht abschliessend auf ihre morbiditäts- und mortalitätsreduzierende Wirkung hin untersucht worden.

Im Rahmen einer 1997 bis Ende 2004 geförderten deutschlandweiten Studie zur Einführung eines qualitätsgesicherten molekulargenetischen Testangebotes auf Anlageträgerschaft einer BRCA1/2 Mutation wurde ein interdisziplinäres Beratungskonzept vor Inanspruchnahme des Testangebotes und vor Erhalt des Testergebnisses entwickelt. Dies geschah auch als Reaktion darauf, dass seit der Verfügbarkeit des Tests niedergelassene Ärzte begonnen hatten, Frauen, die wegen gehäufter Fälle von Brustkrebs in ihren Familien besorgt waren, die genetische Untersuchung ohne ausreichende Beratung anzubieten. Auch minderjährige Töchter (Kinder) aus solchen Familien wurden untersucht.

Untersuchungen in den USA zur Einführung der prädiktiven* Testung auf familiär bedingten Brustkrebs zeigten, dass nur 5 Prozent der befragten Frauen, die alle aus Hochrisikofamilien kamen, «informed consent»* vor der Testung für nicht wichtig hielten. Dagegen hielten 28 Prozent der befragten (männlichen) Ärzte «informed consent» vor Testung für nicht wichtig. Während nur 6 Prozent der befragten Frauen angaben, bei positivem Befund eine prophylaktische Mastektomie* in Betracht zu ziehen, würden 28 Prozent der Ärzte diesen Eingriff von vornherein nach positivem Testergebnis empfehlen, nach Fachgebiet aufgeschlüsselt lag der Anteil der empfehlenden Ärzte bei den Chirurgen bei 50 Prozent (26).

Das für die oben genannte Studie entwickelte Beratungskonzept sah eine ausführliche interdisziplinäre Beratung vor einem Testangebot vor, eine Wartezeit vor der Inanspruchnahme und eine schriftliche Zusammenfassung der Beratung, einschliesslich der Information über die berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Mutation vorliegt. Bei Personen, die sich genetisch untersuchen liessen, wurde eine Bedenkzeit etabliert, in der sie sich für oder gegen die Übermittlung des Untersuchungsergebnisses entscheiden konnten.

Die Daten einer von uns durchgeführten Begleitstudie zeigten für das Zentrum des Universitätsklinikums Münster, dass nach strikter Einhaltung eines festgelegten Beratungsprotokolls zur Gewährleistung eines «informed consent», welches die intensive Aufklärung über die Aussagereichweiten und Grenzen des Tests, über die zur Zeit zur Verfügung stehenden prophylaktischen Massnah-

men und Therapiemöglichkeiten und Bedenkzeiten beinhaltet, sich mehr als 50 Prozent der beratenen Frauen gegen den Test entschieden (Inanspruchnahme ~ 40 Prozent) (27). Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien im Ausland zur Inanspruchnahme von BRCA1/BRCA2 Testangeboten, die mit «informed consent»* Protokollen einhergehen, überein (28).

Von den mehr als 300 Frauen, die sich im Studienzentrum Münster bis 2004 genetisch testen liessen, wollten knapp 80 Prozent ihr Untersuchungsergebnis wissen, 20 Prozent verzichteten im Nachhinein auf eine Mitteilung. Von denen, die das Untersuchungsergebnis haben wollten, wollten allerdings nur 62 Prozent das Ergebnis selber wissen, etwas mehr als ein Drittel wollte das Ergebnis persönlich nicht wissen, sondern liessen das Ergebnis nur bestimmten Angehörigen (in der Regel Töchtern oder Schwestern) mitteilen (27).

Die bisher erhobenen Daten zeigen, dass qualifizierte Beratung vor dem Testangebot die freiwillige Entscheidungsfindung der Patientin unterstützt. Wie ambivalent dieser Entscheidungsprozess ist, wird am Anteil derer deutlich, die sich im Nachhinein gegen die Übermittlung des Untersuchungsergebnisses entschieden.

Personalized Genomics – Testangebote zur Vorhersage individueller Krankheitsrisiken und «Lifestyle» Beratung

Im Januar dieses Jahres wurden medienwirksam die Teilnehmer des World Economic Forums in Davos von der Firma 23andMe um eine Speichelprobe gebeten, um diese auf spezifische Variationen in bestimmten DNA-Sequenzen hin untersuchen zu lassen. Dafür wurde angeboten, ein persönliches Profil bestimmter Gesundheitsrisiken und Informationen zur genetischen Abstammung zu erstellen. 23andMe ist einer von mehr als 20 weltweiten Anbietern sogenannter personalized Genomics-Testverfahren, die meist mit Hilfe Chip basierter Untersuchungstechniken bestimmte Abschnitte des individuellen Genoms auf Variationen hin untersuchen, die mit bestimmten Merkmalen, z.B. Risiken für chronisch degenerative Erkrankungen, Prädisposition für bestimmte Verhaltensweisen, Medikamentenverträglichkeit, etc., assoziiert werden. Verkauft werden Wahrscheinlichkeitsaussagen, denen, wie eine kürzlich veröffentlichte Studie zur Evaluation dieses Angebots nachwies, der wissenschaftliche Nachweis eines Nutzens fehlt. Die Studie konstatiert ausserdem, dass es aufgrund der Komplexität der Interaktion von Umwelt und genetischen Anlagen noch Jahre dauern kann, bis aussagekräftige, prädiktive Testverfahren für häufige multifakto-

rielle Erkrankungen angeboten werden können oder auf der Basis individueller Genomvarianten Empfehlungen für ein individuelles massgeschneidertes Gesundheitsverhalten gegeben werden können: «There is insufficient evidence to conclude that genomic profiles are useful in measuring genetic risk for common diseases or in developing personalized diet and lifestyle recommendations for disease prevention. [...] it could take years, if not decades, before lifestyle and medical interventions can be responsibly and effectively tailored to individual genomic profiles» (29).

Trotzdem werden diese Testangebote, die sich weder einem Lizenzierungsverfahren noch irgendeiner Qualitätsüberprüfung zu unterziehen brauchen, aggressiv als die Gesundheitsinformation der Zukunft im Internet beworben. Adressaten solcher Testangebote sind häufig nicht in der Lage, diese Angebote richtig zu beurteilen und kritisch zu hinterfragen. Das Wachsen von Firmen wie 23andMe zeigt, dass ein Markt besteht und dass sich wahrscheinlich, je uninformatierter potentielle Nutzer sind, um so eher bestimmte genetische Informationen mit zweifelhaftem Nutzen verkaufen lassen

Schlussfolgerungen

Aus der vorliegenden Betrachtung der Erfahrungen, die mit der Einführung genetischer Testangebote bisher gemacht wurden, lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Die Gefahr einer angebotsinduzierten Nachfrage nach genetischen Testangeboten im Bereich ambulanter ärztlicher Leistungen scheint vor allem im Rahmen der PD gegeben, zum einen wegen des Problems der defensiv betriebenen vorgeburtlichen Betreuung, zum anderen wegen des beobachtbaren Mangels an qualifizierter Beratung und Aufklärung der Schwangeren vor Untersuchungsangeboten. Es gibt aber, und das wird häufig von Kritikern der PD übersehen, auch eine erhebliche genuine* Primärnachfrage nach genetischen Untersuchungen in der PD.

Leistungsanbieter können den Umfang der Inanspruchnahme von Testangeboten über die damit verbundenen Informationen beeinflussen. Patienten sind in ihrer Entscheidungsfindung in hohem Masse von akkurater Information abhängig. Ungenaue Information, mangelnde Kenntnis über Befunde und Aussagereichweiten von Testangeboten und zu erwartenden Ergebnisse auf Seiten der Anbieter verhindern Patienten die Möglichkeit, eine informierte Entscheidung zu treffen. Während Patienten Meinungen wie «ich würde dies empfehlen» erkennen und bewerten können, sind sie nicht

in der Lage, nicht korrekte Informationen als solche zu erkennen. Dies kann wiederum zu einer höheren Inanspruchnahme von Tests führen.

Qualifizierte genetische Beratung scheint potentiell in der Lage zu sein, tatsächlich die angebotsinduzierte Nachfrage nach Testangeboten zu begrenzen und eine genuine Primärnachfrage zu gewährleisten. Kosten-Nutzen-Analysen eines qualifizierten genetischen Beratungsangebots liegen unter diesem Gesichtspunkt bisher nicht vor. Der tatsächliche Zugang zu qualifizierter genetischer Beratung und Information in der medizinischen Praxis ist heute nur bedingt gegeben. Hier liegt ein eindeutiges Versorgungsdefizit vor und zwar global in allen Ländern.

Daher ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Inanspruchnehmer genetischer Testverfahren heute nur bedingt Zugang zu state of the art-Informationen gemäss den Empfehlungen und Richtlinien der internationalen Fachgesellschaften hat. Es ist unklar, wie der Zugang zu state of the art-Beratung und -Informationen überhaupt gewährleistet werden kann. Es besteht ein Mangel an Ärzten, die über eine qualifizierte genetische Ausbildung mit entsprechender Fachkenntnis verfügen (30). In Deutschland gibt es zurzeit nur einige hundert Ärzte, die für die Erbringung der genetischen Beratung qualifiziert sind. Das bedeutet, dass die Mehrzahl genetischer Tests zukünftig von Ärzten, die ausserhalb der Humangenetik tätig sind, veranlasst und interpretiert werden. Es scheint aufgrund der bisherigen Erfahrungen wenig wahrscheinlich, dass Empfehlungen zur Gestaltung von Entscheidungsautonomie und des «informed consent»* ebenso leicht Eingang in den Alltag medizinischer Praxis finden wie technisch leicht zu handhabende genetische Testangebote.

Die Problematik der Sicherstellung informierter Entscheidungskompetenz wird sich mit dem Angebot Chip basierter multiplex-Testverfahren* verschärfen. Gleichzeitig ist die prämatüre Einführung von solchen Testangeboten ohne Evidenz basierte Evaluation der Validität und des Nutzen zu beobachten. Die nationalen und internationalen Bemühungen zur Vereinheitlichung von Qualitätsstandards, zur Verfügbarkeit von validierten* Informationsmaterialien und ausreichenden qualitätsgesicherten Beratungsangeboten im Kontext prädiktiver genetischer Testangebote sind uneingeschränkt zu unterstützen und einzufordern.

Glossar

Aneuploidie — Genommutation, bei der einzelne Chromosomen zusätzlich zum üblichen Chromosomensatz vorhanden sind oder fehlen.

Amniozentese — Fruchtwasseruntersuchung; durch Punktion der Fruchtblase (Amnionhöhle) einer schwangeren Frau werden im Fruchtwasser vorhandene fetale Zellen gewonnen und untersucht.

autosomal-rezessiv — Als Autosomen werden diejenigen Chromosomen bezeichnet, die bei beiden Geschlechtern vorkommen, im Gegensatz zu den Gonosomen oder Heterosomen, dem Y- und X-Chromosom. Frauen haben zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom.

Entsprechend bedeutet autosomale Vererbung, dass die entsprechenden Gene durch die Autosomen vererbt werden. Bei der autosomalrezessiven Vererbung setzt sich ein Gen nur durch, wenn es von beiden Eltern weitergegeben wird, bei der autosomal-dominanten Vererbung genügt dafür die Vererbung durch einen Elternteil.

BRCA1- und BRCA2-Mutationen — Genvarianten, die Brustkrebs mitverursachen können.

Chorionzottenbiopsie — Chorionzotten sind die Ausstülpungen der äusseren Eihaut, die an der Gebärmutterwand anhaften und mit ihr die Plazenta bilden.

Chorionzottenbiopsie kann in einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft angewendet werden als die Amniozentese. Sie dient dem vorgeburtlichen (= pränatalen) Nachweis einiger chromosomal bedingter Besonderheiten und einiger Stoffwechselerkrankungen beim ungeborenen Kind (vgl. Früherkennung von Krankheiten).

Dedektionsrate — Prozentsatz der Patienten, bei denen ein Test das Vorliegen einer Krankheit bestätigt.

Evidenz basiert — auf nachgewiesener Wirksamkeit oder nachgewiesenem Nutzen begründet.

genuin — ursprünglich

hereditär — vererblich, vererbbar

HLA-Typisierung — Die Zuschreibung eines Gewebes aufgrund seiner Humane Leukozyten-Antigene (HLA) zu einem bestimmten Typ. Die klinische Bedeutung der HLA-Typisierung ist bei einer Organ- oder Stammzelltransplantation von zentraler Bedeutung, denn die Gewebe müssen eine möglichst vollständige Übereinstimmung aufweisen, um das Risiko einer Abstoßungsreaktion zu minimieren. Zum anderen besteht eine Assoziation von mehr als 30 Erkrankungen mit bestimmten HLA-Typen, die auf eine Krankheitsprädisposition hinweisen können.

informed consent — Die rechtlich wirksame Einwilligung nach erfolgter Aufklärung; informierte Einwilligung

Inzidenz — Epidemiologische Masszahl. Sie gibt die Anzahl der Neuerkrankungen an einer bestimmten Krankheit, in einer Bevölkerungsgruppe definierter Grösse, (z.B. pro 100.000 Einwohnern) während einer bestimmten Zeit, üblicherweise in einem Jahr an.

Mastektomie — Amputation der weiblichen Brust

Mukoviszidose — Bei der Mukoviszidose (Synonym: zystische Fibrose) handelt es sich um eine genetisch bedingte, autosomal-rezessive angeborene Stoffwechselerkrankung. In Lunge, Bauchspeicheldrüse, Dünndarm, Gallenwegen und Schweißdrüsen werden zähflüssige Sekrete gebildet, die nur erschwert vom Körper abtransportiert werden können. Dadurch kommt es in den betroffenen Organen zu Funktionsstörungen unterschiedlicher Art.

multiplex Testverfahren — Mit einer einzigen Probe wird gleichzeitig eine Vielzahl von Tests durchgeführt

Nicht-Direktivität der Beratung — neutrale Beratung, ohne Vorwegnahme der Entscheidung

Numerische Chromosomenstörung — Die Zahl der Chromosomen weicht vom Normalzustand ab.

prädiktiv — voraussagend

Penetranz — bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein Träger einer Mutation die Krankheit auch bekommt.

prämaturn — zu einem verfrühten, noch nicht ausgereiften Zeitpunkt.

Prävalenz — Häufigkeit in einer bestimmten Bevölkerung.

Reliabilität — Zuverlässigkeit; bezeichnet die formale Zuverlässigkeit von wissenschaftlichen Untersuchungen, resp. die Genauigkeit eines Testverfahrens oder Messgeräts.

Strukturelle Chromosomenstörung — Störung der chromosomalen Struktur, z.B. durch Verlust oder Verdoppelung eines chromosomalen Abschnitts.

Validität — Mit Validität wird in erster Linie das argumentative Gewicht oder die Gültigkeit einer vornehmlich wissenschaftlichen Feststellung, Aussage, Untersuchung oder eines Testverfahrens bezeichnet.

valid — gültig, rechtskräftig, geltend

Literaturverzeichnis

- 1) *Institute for Prospective Technological Studies (Ed.): Towards quality assurance and harmonisation of genetic testing services in the EU. Seville, 2003*
- 2) *OECD: Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing. 2007*
- 3) *Reid, M. (Ed): The diffusion of four prenatal screening tests across Europe. King's Fund, London, 1991*
- 4) *Wertz, D. C.: Society and the Not-So-New Genetics: What are we afraid of? Some future predictions from a Social Scientist, The Journal of Contemporary Health Law and Policy, Vol. 13:299 (1997), S. 299-346*
- 5) *Nippert, I.: History of prenatal genetic diagnosis in the Federal Republic of Germany - In: Margaret Reid (ed): The diffusion of four prenatal screening tests across Europe. King's Fund, London 1991, p. 49-69*
- 6) *Nippert, I.; R. P. Nippert; J. Horst; J. Schmidtke: Die medizinisch-genetische Versorgung in Deutschland. Med. Genetik 2 (1997) 188-205*
- 7) *Nippert, I.; G. Wolff: Ethische und soziale Aspekte der Humangenetik- eine international vergleichende Untersuchung. Arbeitsbericht für die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Az Ni 243/7-1, 1997*
- 8) *Butzlaff, M. E.; G. K. Kurz; K. Käufer: Managed Care im Brennpunkt, Gesundheitswesen 60 (1998) S. 279-282*
- 9) *Nippert, I.; I. H. Pawlowitzki: Who gets Amniocentesis? Utilization of Prenatal Cytogenetic Diagnosis by Reg.-Bez. Münster Residents. In: W. v. Eimeren, R. Engelbrecht, Ch. D. Flagle (eds): 3rd Int. Conf. on System Science in Health Care. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1984, S. 612-614*
- 10) *Nippert, I.: Die Angst, ein mongoloides Kind zu bekommen - oder Risikoverhalten und der Weg zur genetischen Beratung. Medizin Mensch Gesellschaft 9, 1984, S. 111-115*
- 11) *Nippert, I.; J. Horst: Die Anwendungsproblematik der pränatalen Diagnose aus der Sicht von Beratenen und Beratern - unter besonderer Berücksichtigung der derzeitigen und zukünftig möglichen Nutzung der Genomanalyse. Gutachten im Auftrag des Büros für Technikfolgen-Abschätzung (TAB) beim Deutschen Bundestag, veröffentlicht als TAB-Hintergrundpapier Nr. 2, Bonn, 1994*
- 12) *Frankfurter Institut: Argumente zu Marktwirtschaft und Politik, Deutschland in der Prüfung (4), Gesundheitsreform, Nr. 58, 1998*
- 13) *Schmidtke, J.; G. Wolff: Die «Altersindikation», ihre Abschaffung und die Folgen. Med. Genetik 3 (1991) 16-19*
- 14) *Schmidtke, J.: Die Indikationen zur Pränataldiagnostik müssen neu begründet werden. Med. Genetik 7 (1995) 49-52*
- 15) *Nippert, I.; Miny, P.; Holzgreve, W.; Horst, J.: Do women really benefit from maternal serum testing as currently practised? American Journal of Human Genetics 55 (1994) p. A294*
- 16) *Nippert, I.: Was kann aus der bisherigen Entwicklung der Pränataldiagnostik für die Entwicklung von Qualitätsstandards für die Einführung neuer Verfahren wie der Präimplantationsdiagnostik gelernt werden? In: Bundesministerium für Gesundheit: Fortpflanzungsmedizin in Deutschland. Wissenschaftliches Symposium des Bundesministeriums für Gesundheit in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut vom 24. bis 26. Mai 2000 in Berlin. Band 132, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (S. 293-321). Baden Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, 2001*
- 17) *Nippert, I.; Neitzel, H.; Schmidtke, J.: Schlussbericht Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung. Technische Informationsbibliothek Hannover, 2004*
- 18) *Nippert, I.: Präimplantationsdiagnostik - ein Ländervergleich: Die aktuelle Situation hinsichtlich der gesetzlichen Regelung, der Anwendung und der gesellschaftlichen Diskussion in Belgien, Frankreich und Großbritannien. In: Gutachten zur Bio- und Gentechnologie. Friedrich-Ebert-Stiftung (Hrsg.), Berlin, 2006*
- 19) *Institute for Prospective Technological Studies: Preimplantation Genetic Diagnosis in Europe. Seville, 2008*
- 20) *Nippert, I. (ed): Proceedings of the International Workshop on Cystic Fibrosis Carrier Screening Development in Europe, Women's Health Research Series, Münster, Volume I, Number 2, 1997*
- 21) *Nippert, I. H. Clausen; P. Frets; M. Modell: Evaluating Cystic Fibrosis Carrier Screening Development in Northern Europe: Denmark, the Federal Republic of Germany, the Netherlands and the United Kingdom, Women's Health Research Series, Münster, Volume II, Number 1, 1998*
- 22) *Holtzman, N. A.; M. S. Watson (ed.): Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States, Final Report of the Task Force on Genetic Testing, NIH, 1997*
- 23) *Rowley, P. T.; S. Loader; R. M. Kaplan: Prenatal Screening for Cystic Fibrosis Carriers: Can We Afford It? American Journal of Human Genetics (1998) Supplement to Vol. 63, p. A12*



- 24) Mischler, E. H.; B. S. Wilfond; N. Fost: *Cystic fibrosis newborn screening: Impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling*, *Pediatrics*, 102(1) 1998, pp. 44-52
- 25) Albert, U.-S. (Hrsg.): *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*, W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York, 2008
- 26) Geller, G.: *Americans' Attitudes Toward Informed Consent for Breast Cancer Susceptibility Testing: Questions for Cross-Cultural Research*. In: Nippert I, Neitzel H, Wolff G (eds.): *The new genetics: From research into health care - social and ethical implications for users and providers*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1999, 13-21
- 27) Nippert, I.; J. Horst; W. Vogel; G. Sponholz: *Kommunikation genetischer Risiken in Familien mit nachgewiesener BRCA 1/2-Mutation*. Schlussbericht an die Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Az Ni 243/17-2*, 2005
- 28) *Science*, Vol. 275 (1997) 782, *Gene Tests Get Tested*
- 29) Janssens, A. C. J. W.; M. Gwinn; L. A. Bradley; B. A. Oostra; C. M. van Duijn; M. J. Khoury: *A Critical Appraisal of the Scientific Basis of Commercial Genomic Profiles Used to Assess Health Risks and Personalize Health Interventions*. *American Journal of Human Genetics* 82, 593-599, March 2008
- 30) Schmidtke, J.; Paul, Y., Nippert, I.: *Education in Medical Genetics for Physicians: Germany*. In: *Community Genetics* 2006; 9, 4: S 235-239.

✂

Mitgliedschaft beim Verein «Forschung für Leben»

- Ich werde gerne Mitglied
des Vereins «Forschung für Leben».
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–
- Ich/wir werde(n) gerne Gönner
des Vereins «Forschung für Leben».
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name:

Vorname:

Adresse:

PLZ / Ort:

Telefon:

E-Mail:

Bitte einsenden an:

«Forschung für Leben», Postfach 876, CH-8034 Zürich
Fax: 044 365 30 80, Mail: info@forschung-leben.ch